



# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

### **TERAPÊUTICA ANTI-HIPERTENSORA EM MEDICINA DENTÁRIA: MANIFESTAÇÕES NA CAVIDADE ORAL**

Trabalho submetido por  
**Catarina Isabel Gonçalves Veríssimo**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**junho de 2017**





# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

### **TERAPÊUTICA ANTI-HIPERTENSORA EM MEDICINA DENTÁRIA: MANIFESTAÇÕES NA CAVIDADE ORAL**

Trabalho submetido por  
**Catarina Isabel Gonçalves Veríssimo**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutora Isabel Margarida Costa**

**junho de 2017**



## **Agradecimentos**

Devo o meu profundo agradecimento à minha orientadora, a Prof. Doutora Margarida Costa, pela cordialidade, profissionalismo, dedicação, disponibilidade e conselhos que me doou no decorrer desta última etapa do curso.

Ao Prof. Doutor Paulo Maurício, coordenador do curso, pelo empenho demonstrado no bom funcionamento do mesmo.

Ao Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, aos demais professores e funcionários, pelo apoio e solidariedade prestados.

Aos meus pais, irmão e namorado pelo compreensão, paciência, carinho e apoio incondicional. Devo-lhes toda a força que me transmitiram ao longo desta etapa académica.

Quero agradecer também aos meus colegas, amigos e à minha parceira de box por todo o apoio e amizade.



## Resumo

A hipertensão arterial caracteriza-se pelo aumento persistente dos valores de pressão arterial sistólica a partir de 140 mmHg e/ou pressão diastólica de 90 mmHg. É uma condição médica crónica que constitui um grave problema de saúde pública a nível mundial. Representa um fator de risco *major*, modificável, que determina o surgimento prematuro de morbilidade e mortalidade decorrentes da lesão nos órgãos-alvo como os rins, coração, encéfalo e vasos sanguíneos. Como tal, é de extrema importância manter os níveis de pressão arterial dentro dos valores estipulados como normais para garantir uma adequada perfusão sanguínea no organismo.

O tratamento, consoante o caso, passa por realizar modificações no estilo de vida combinadas ou não com terapia farmacológica. Nos últimos anos, tem-se verificado o aumento da prevalência de indivíduos medicados com anti-hipertensores, sendo hoje os fármacos mais consumidos em Portugal. A terapêutica anti-hipertensora pode originar vários efeitos adversos, incluindo manifestações orais, sendo a xerostomia e hipossalivação, hiperplasia gengival, reações liquenoides, disgeusia e síndrome da boca ardente as que se manifestam com uma maior frequência de acordo com os estudos.

Devido à elevada prevalência da toma de anti-hipertensores torna-se fundamental que o médico dentista esteja ciente das suas possíveis repercussões na cavidade oral para poder efetuar um diagnóstico assertivo e reencaminhar o paciente para o seu médico assistente, dando assim um contributo essencial para melhorar a qualidade de vida ao paciente.

**Palavras-chave:** hipertensão arterial; terapêutica anti-hipertensora; manifestações orais; saúde oral.





## **Abstract**

Hypertension is characterized by a persistent increase in systolic blood pressure values of 140 mmHg and/or diastolic pressure of 90 mmHg. It is a chronic medical condition that is a serious public health problem worldwide. It represents a major, modifiable risk factor that determines the premature occurrence of morbidity and mortality due to injury to the target organs such as the kidneys, heart, encephalon and blood vessels. As such, it is of utmost importance to maintain blood pressure levels within the values stipulated as normal to ensure adequate blood perfusion in the body.

Treatment, depending on each case, involves making lifestyle modifications combined or not with pharmacological therapy. In recent years, there has been an increase in the prevalence of individuals treated with antihypertensive drugs, and are now the most consumed drugs in Portugal. Antihypertensive therapy may lead to several adverse effects, including oral manifestations, such as xerostomia and hyposalivation, gingival hyperplasia, lichenoid reactions, dysgeusia and burning mouth syndrome, which are more frequently manifested according to the studies.

Due to the high prevalence of antihypertensive therapy it is essential that the dentist is aware of its possible repercussions in the oral cavity in order to make an assertive diagnosis and to refer the patient to his attending physician, making an essential contribution to improve quality of life.

**Keywords:** arterial hypertension; antihypertensive therapy; oral manifestations; oral health.



# Índice

<b>Resumo .....</b>	<b>1</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>3</b>
<b>Índice .....</b>	<b>5</b>
<b>Índice de Figuras .....</b>	<b>7</b>
<b>Índice de Tabelas .....</b>	<b>9</b>
<b>Lista de Abreviaturas .....</b>	<b>11</b>
<b>I. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>II. OBJETIVOS .....</b>	<b>17</b>
<b>III. DESENVOLVIMENTO.....</b>	<b>19</b>
3.1. HIPERTENSÃO ARTERIAL .....	19
3.1.1. Epidemiologia e Prevalência .....	20
3.1.2. Etiologia e Classificação da Hipertensão Arterial .....	21
3.1.3. Fatores de Risco .....	22
3.1.4. Fisiopatologia da Hipertensão Arterial.....	24
3.1.4.1. Débito Cardíaco e Resistência Vascular Periférica.....	25
3.1.4.2. Sistema Nervoso Simpático .....	25
3.1.4.3. Sistema da Renina-Angiotensina-Aldosterona.....	26
3.1.4.4. Disfunção do Endotélio .....	27
3.1.4.5. Substâncias Vasoativas .....	27
3.1.5. Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial.....	29
3.1.5.1. Tratamento Não Farmacológico .....	29
3.1.5.2. Tratamento Farmacológico .....	30
3.2. REPERCURSSÕES DA TERAPÊUTICA ANTI-HIPERTENSORA NA CAVIDADE ORAL.....	35
3.2.1. Xerostomia e Hipossalivação .....	35
3.2.2. Hiperplasia Gengival .....	39
3.2.3. Reações Liquenoides .....	41
3.2.4. Disgeusia .....	44
3.2.5. Síndrome da Boca Ardente.....	45
<b>IV. CONCLUSÃO.....</b>	<b>49</b>
<b>V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>53</b>
<b>VI. ANEXOS</b>	



## Índice de Figuras

Figura 1- Controlo da pressão arterial pelo sistema nervoso simpático .....	26
Figura 2- Sistema da renina-angiotensina-aldosterona.....	27
Figura 3- Sistema da caliceína-cinina. ....	28
Figura 4 (a) e (b) - Hiperplasia gengival induzida por amlodipina .....	41
Figura 5- Líquen plano reticular nos lábios e na mucosa jugal .....	42
Figura 6- Líquen plano reticular no dorso da língua .....	42



## Índice de Tabelas

Tabela 1- Diferenças entre guidelines na classificação da pressão arterial em adultos .	21
Tabela 2- Fatores de risco modificáveis e não modificáveis para o desenvolvimento de hipertensão arterial .....	22
Tabela 3 – Principais intervenções no estilo de vida para prevenir e controlar a hipertensão arterial e o risco cardiovascular .....	30
Tabela 4- Classificação farmacoterapêutica dos anti-hipertensores adotada pelo Prontuário Terapêutico e exemplos de princípios ativos.....	31
Tabela 5- Fármacos capazes de induzir a xerostomia e a hipossalivação com elevada e moderada evidência científica. ....	38
Tabela 6- Manifestações na cavidade oral decorrentes da terapêutica anti-hipertensora	48





## **Lista de Abreviaturas**

**ARA-** Antagonistas dos Recetores da Angiotensina

**DC-** Débito Cardíaco

**DGS-** Direção Geral de Saúde

**ECA** - Enzima de Conversão da Angiotensina

**ESH-ESC-** *European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology*

**HTA-** Hipertensão Arterial

**IECA-** Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina

**JNC 7-** *Seventh Joint Nacional Committe*

**JNC 8-** *Eighth Joint Nacional Committe*

**NO-** Óxido Nítrico

**PA-** Pressão Arterial

**PAD-** Pressão Arterial Diastólica

**PAS** - Pressão Arterial Sistólica

**PNA-** Péptido Natriurético Atrial

**RAM-** Reação Adversa Medicamentosa

**RVP-** Resistência Vascular Periférica

**SRAA-** Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona



## I. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HTA) é uma doença crónica que afeta mundialmente mais de um bilião de pessoas, sendo assim um grave problema de saúde pública (NCD-RisC, 2017). A principal causa de morte no mundo e em Portugal são as doenças cardiovasculares, sendo a HTA um fator de risco *major* estabelecido para o seu desenvolvimento (Ferreira, Neves, Rodrigues, Nogueira & Silva, 2013; World Health Organization, 2016). De facto, uma meta-análise recente conferiu que uma redução de 10 mmHg nos valores de pressão arterial sistólica contribuía para uma diminuição, na ordem dos 20%, do risco de ocorrência de eventos cardiovasculares (Ettehad et al., 2016).

Clinicamente, em indivíduos adultos a HTA é caracterizada pela persistência elevada dos valores de pressão arterial sistólica (PAS) iguais ou superiores a 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) iguais ou superiores a 90 mmHg, nas medições realizadas no mínimo em duas consultas (Direção Geral de Saúde, 2013a; James et al., 2014; Mancia et al., 2013).

Estão identificados diversos fatores que predispõem o indivíduo para o surgimento de HTA que não são passíveis de sofrer modificação tais como a idade, a predisposição genética, o sexo e a raça, contudo o sedentarismo, a obesidade, o stress e a ingestão excessiva de sódio constituem fatores modificáveis responsáveis por um grande número de casos de hipertensão (DGS, 2013a; Matavelli, Judice, Matavelli, Hunger & Martelli, 2014).

O tratamento da HTA passa por abordagens não-farmacológicas que assentam em modificações no estilo de vida, combinadas ou não com tratamento farmacológico com anti-hipertensores. A terapêutica anti-hipertensora é instituída para evitar a progressão da HTA e a consequente mortalidade e morbilidade inerentes (DGS, 2013b).

Hoje assiste-se a um crescente aumento do conhecimento, tratamento e controlo da hipertensão; no entanto, a sua prevalência a nível mundial assim como em Portugal é preocupante. Apesar do notório aumento do número de portugueses hipertensos que conseguem o controlo adequado da PA através de esquemas terapêuticos específicos e individualizados, mais de metade permanece com os valores de PA descontrolados (Polonia, Martins, Pinto, & Nazare, 2014).

Um estudo da Autoridade Nacional do Medicamento (Infarmed) revela que, em Portugal, o consumo de fármacos cardiovasculares aumentou em 94% entre o ano de 2000 e 2011, sendo os anti-hipertensores uma das duas classes em que este incremento foi mais evidente. De facto, houve um aumento de 99% do consumo de anti-hipertensores, sendo os antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA) e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) os mais consumidos em 2011 (Furtado, 2013).

A publicação “Estatística do Medicamento” consiste num relatório estatístico anual do Infarmed que contem informação, nomeadamente, acerca da distribuição das vendas de medicamentos no sistema nacional de saúde por grupos e subgrupos farmacoterapêuticos, cuja última publicação foi no ano de 2014. Da análise dos dados publicados, referentes aos anos de 2011 e 2014, constata-se que houve um aumento da dispensa de anti-hipertensores na ordem das 3 533 168 embalagens entre os anos mencionados, sendo de realçar que os anti-hipertensores lideram as vendas com um destaque muito significativo em relação aos demais medicamentos (INFARMED, 2011, 2014).

No dia-a-dia da prática clínica, frequentemente o médico dentista depara-se com pacientes com patologias cardiovasculares, como a HTA, e respetivas terapêuticas e efeitos adversos decorrentes destes fármacos. Os fármacos prescritos para terapia cardiovascular, nomeadamente os anti-hipertensores, estão entre os que mais frequentemente desencadeiam eventos adversos (Torpet, 2004; Arunkumar, Kalappanavar, Annigeri, & Shakunthala, 2013), sendo, com frequência, a cavidade oral alvo de várias alterações resultantes dos efeitos adversos de fármacos prescritos para tratar ou prevenir condições sistémicas como a hipertensão (Shinkai, Hatch, Schmidt, & Sartori, 2006; Boras et al., 2015).

De facto, aquando da administração de um anti-hipertensor, a par do efeito terapêutico que se pretende obter com o fármaco, surgem muitas vezes efeitos adversos, mesmo com a administração de doses corretas (Edwards & Aronson, 2000). De acordo com a definição adotada pela Organização Mundial de Saúde em 1972, uma reação medicamentosa adversa corresponde à “reação a um medicamento, nociva e inesperada que ocorreu com a dose normalmente utilizada no Homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento ou modificação de uma função fisiológica” (WHO, 1972).

Em termos temporais, a reação adversa pode desenvolver-se após uma única administração do medicamento ou após um período prolongado do seu uso. Na maioria das reações orais adversas provocadas por fármacos, a redução da dose, a descontinuação ou substituição do fármaco permitem reverter a situação (Torpet, 2004; Boras et al., 2015).

O acesso facilitado aos cuidados de saúde a que se assiste hoje em dia traduz-se numa maior afluência dos idosos e da população em geral ao consultório dentário, logo é mais provável que sejam diagnosticadas alterações orais inerentes à toma de fármacos (Guggenheimer, 2002; Shinkai et al., 2006).

Estão descritas na literatura várias manifestações farmacológicas adversas na cavidade oral associadas a anti-hipertensores. Todavia, o reconhecimento destes efeitos adversos na cavidade oral está dificultado pelas múltiplas manifestações possíveis, as quais se podem apresentar de forma heterogénea e ainda apresentar características de lesões que também ocorrem na ausência do fármaco. Acresce também o facto de não se conseguir relacionar tal reação adversa a um fármaco através da sua apresentação clínica ou histopatológica (Araujo et al., 2005; Boras et al., 2015). De modo a perceber qual o fármaco causador da manifestação oral adversa é necessário apurar uma história médica detalhada e minuciosa, no entanto, só é possível apontar o fármaco como causador da manifestação se após a interrupção e subsequente exposição ao fármaco a manifestação reaparecer (Boras et al., 2015). As manifestações orais adversas mais prevalentes reportadas na literatura são a xerostomia e hipossalivação, hiperplasia gengival, reações liquenoides, disgeusia e síndrome da boca ardente (Arunkumar et al., 2013; Habbab et al., 2010; Kumar, Mastan, Chowdhary & Shanmugam, 2012; Scully & Bagan, 2004; Torpet et al., 2004; Wolff et al., 2017).

O médico dentista é muitas vezes o primeiro profissional de saúde a detetar e diagnosticar as manifestações orais da medicação. Tendo em consideração o vasto leque de quadros clínicos possíveis e o rápido progresso na farmacoterapia, o médico dentista deve, pois, ter conhecimento e estar atualizado quanto às possíveis manifestações orais adversas que podem advir da toma dos fármacos utilizados pelos pacientes, para que os possa reencaminhar para o seu médico especialista, de modo a que seja realizada uma correta avaliação da terapêutica instituída, ou seja, determinar se é aconselhado prescrever um medicamento alternativo ou continuar com o mesmo. Para tal, o médico dentista deve

proceder a uma história médica o mais detalhada possível e incluir o fármaco como uma das possíveis causas para a manifestação (Arunkumar et al., 2013; Boras et al., 2015).

Como profissional de saúde, o médico dentista deve também dar o seu contributo para a farmacovigilância, ou seja, a ciência e as atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção das reações adversas medicamentosas (RAM). Deve ter o cuidado de notificar as RAM à entidade competente, o Infarmed, sempre que as detete ou mesmo que exista apenas suspeita de que um medicamento ou a combinação de vários medicamentos possa ser a causa de uma reação adversa. O médico dentista deve prestar particular atenção a RAM graves e RAM inesperadas, ou seja, que não estão mencionadas no resumo das características dos medicamentos e nos folhetos informativos dos medicamentos ou cuja prevalência é reportada como baixa ou rara. Desta forma, a medicina dentária estará a contribuir para a monitorização contínua da segurança dos medicamentos existentes no mercado, uma vez que a informação recolhida durante a fase de ensaio clínico que antecede a comercialização do fármaco é inevitavelmente incompleta no que respeita a possíveis RAM de baixa incidência ou que se manifestam a longo-prazo. A notificação pode ser efetuada através do formulário online ou pelo preenchimento dum impresso próprio de notificação para profissionais de saúde, ambos disponibilizados no site do Infarmed (Herdeiro, Ferreira, Ribeiro-Vaz, Junqueira Polónia, & Costa-Pereira, 2012; INFARMED, 2017; WHO, 2002).

## II. OBJETIVOS

Face ao elevado número de indivíduos sob terapêutica anti-hipertensora que comparece no consultório dentário é de extrema importância abordar as manifestações na cavidade oral induzidas pela terapêutica anti-hipertensora.

Esta dissertação tem como objetivo principal realizar uma revisão bibliográfica que permita concluir acerca do valor real das manifestações orais induzidas pela terapêutica anti-hipertensora. Pretende ser um contributo para a atualização dos médicos dentistas, de forma a facilitar o diagnóstico das reações adversas induzidas por este grupo terapêutico na cavidade oral.

Para o cumprimento dos objetivos propostos, efetuou-se uma pesquisa da evidência científica com recurso a bases de dados on-line PubMed e Science Direct, assim como, a consulta de normas da Direção Geral de Saúde (DGS), do Prontuário Terapêutico de 2016 e de documentação disponível no site da internet da Sociedade Portuguesa de Hipertensão, do Infarmed e da Organização Mundial de Saúde. As palavras-chave utilizadas em diferentes combinações foram: “hipertensão arterial”, “terapêutica anti-hipertensora”, “manifestações orais”, “saúde oral”, “xerostomia e hipossalivação”, “hiperplasia gengival”, “reações liquenoides”, “disgeusia” e “síndrome da boca ardente”. Foram incluídos como objeto de pesquisa bibliográfica os artigos publicados preferencialmente entre os anos de 2000 e 2017, não excluindo, contudo, artigos publicados em datas anteriores a esta sempre que estes apresentassem conteúdo pertinente para a realização deste trabalho de revisão. Foi utilizado o programa Mendeley Desktop® para organização e gestão de citações e referências bibliográficas.

Serão abordadas, de forma sucinta, a epidemiologia e prevalência da HTA tanto a nível mundial como em Portugal, assim como a sua etiologia, classificação, fatores de risco mais relevantes e uma descrição simplificada da complexa fisiopatologia da HTA. Serão apresentados os mecanismos de ação dos diferentes grupos de fármacos anti-hipertensores e abordadas as principais manifestações orais induzidas por anti-hipertensores mencionadas na literatura.





### III. DESENVOLVIMENTO

#### 3.1. HIPERTENSÃO ARTERIAL

De acordo com o *Eight Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 8) e a *European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology* (ESH-ESC), a HTA nos adultos é definida, do ponto de vista clínico, como a PAS igual ou superior a 140 e/ou PAD igual ou superior a 90 mmHg (Mancia et al., 2013; James et al., 2014). Esta definição é restringida a indivíduos de idade igual ou superior a 18 anos, não sujeitos a terapêutica anti-hipertensora, sem patologia aguda concomitante e não é aplicável a grávidas (DGS, 2013a).

A Direção Geral de Saúde preconiza que o diagnóstico da HTA seja baseado em “várias medições e em diferentes ocasiões”. Só se diagnostica o indivíduo como hipertenso se os valores de PA, após duas medições em consultório espaçadas no mínimo uma semana entre si, se mantiverem elevados. O diagnóstico não deve ser baseado numa única medição para não induzir o sobrediagnóstico (DGS, 2013a).

A HTA é uma condição crónica de natureza multifatorial, que necessita de terapêutica e vigilância contínua. Numa fase inicial, normalmente é assintomática, o que faz com que o indivíduo não tenha consciência da sua condição o que, por conseguinte, dificulta o seu diagnóstico precoce. No entanto, a longo-prazo frequentemente, acaba por afetar o normal funcionamento dos rins, coração, cérebro e vasos sanguíneos. Constitui assim, um fator de risco independente para eventos cardiovasculares fatais e não fatais, tais como morte súbita, acidente vascular encefálico, enfarte agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, doença renal crónica (WHO, 2013a; Popescu et al., 2013; Mancia et al., 2013; DGS, 2013a).

Em Portugal, de acordo com a DGS, as doenças cardiovasculares continuam a ser a principal causa de morte, sendo responsáveis por 32% do total de óbitos (DGS, 2013a).

Segundo a *American Society of Hypertension* e a *International Society of Hypertension*, um aumento de 20 mmHg na PAS ou um aumento de 10 mmHg na PAD, acima de 115/75 mmHg, duplica o risco de doença cardiovascular (Weber et al., 2014).

Ettehad e os seus colaboradores, por meio de uma meta-análise constataram que, por cada redução de 10 mmHg na PAS, havia uma redução de 20% no risco de desenvolver doença cardiovascular e de 13% na mortalidade (Ettehad et al., 2016).

### **3.1.1. Epidemiologia e Prevalência**

A HTA apresenta alta taxa de prevalência sendo a condição mundialmente mais diagnosticada, constituindo assim um importante problema de saúde pública (Nobre, 2010; Hogan & Radhakrishnan, 2012).

Entre 1975 e 2015, registou-se um enorme aumento no número de indivíduos adultos com HTA de 594 milhões para 1.13 biliões. Neste período de 40 anos, assistiu-se a nível mundial a um aumento na ordem dos 90% da prevalência da PA elevada, tendo-se verificado maior prevalência na Europa Central e Ocidental, Ásia e África. Já a prevalência mais baixa foi reportada na Coreia do Sul, Estados Unidos, Peru, Reino Unido, Singapura e Austrália (NCD-RisC, 2017). Comparando a prevalência da HTA entre a Europa e os Estados Unidos, na Europa é 60% mais prevalente (WHO, 2013b).

Os estudos portugueses “*The PAP study*” e “*The PHYSA study*”, referentes aos anos de 2003 e 2011-2012, respetivamente, pretenderam determinar a prevalência, conhecimento, tratamento e controlo da hipertensão em Portugal. Ao comparar os resultados dos estudos, constata-se que a prevalência da hipertensão se manteve semelhante, sendo de 42.1% em 2003 e 42.2% em 2011-2012, valores estes semelhantes à prevalência estimada a nível mundial, que é cerca de 30-45%. É de salientar que, da população hipertensa, 46.1% em 2003 e 76.6% em 2011-2012 estavam cientes dessa sua condição, 39.0% em 2003 e 74.9% em 2011-2012 tomavam anti-hipertensores e 11.2% em 2003 e 42,5% em 2011-2012 conseguiram um controlo adequado da PA. Estes estudos evidenciam que, em pouco mais de uma década, houve um aumento significativo do conhecimento, tratamento e controlo da hipertensão em Portugal (Macedo et al., 2007; Popescu et al., 2013; Polonia et al., 2014).

A prevalência da HTA aumenta progressivamente com a idade. Em Portugal, a prevalência abaixo dos 35 anos é de 6.8%, entre os 35-64 anos aumenta para 46.9% e em indivíduos com mais de 65 anos atinge os 74.9% (Polonia et al., 2014; NCD-RisC, 2017). Atualmente, a elevada prevalência da hipertensão é explicada pelo aumento da população

geriátrica e da obesidade, continuando a dieta rica em sódio a ser o fator major determinante desta patologia (DGS, 2013a).

A taxa de hipertensão é mais alta nos homens (44.4%) do que nas mulheres (40.2%), sendo mais elevada nos homens até aos 64 anos e nas mulheres a partir dos setenta anos (Polonia et al., 2014; NCD-RisC, 2017).

### 3.1.2. Etiologia e Classificação da Hipertensão Arterial

A classificação da PA, de acordo com os valores em mmHg obtidos nas medições em consultório, permite o diagnóstico e a decisão de tratamento (Mancia et al., 2013). A classificação adotada pela ESH-ESC e pela DGS difere da apresentada pelo JNC 8, na medida em que, em 2003, o *Seventh Joint Nacional Committee* (JNC7) reformulou a classificação e introduziu a pré-hipertensão como uma nova categoria na classificação da HTA (tabela 1). Esta reformulação permite, perante valores de PAS entre 120 e 139 mmHg e de PAD entre 80 a 89 mmHg, identificar os indivíduos em risco de desenvolver hipertensão, sendo que estes têm duas vezes mais risco de desenvolver hipertensão que aqueles com valores inferiores (Chobanian et al., 2004; Mancia et al., 2013; DGS, 2013a; James et al., 2014).

Tabela 1- Diferenças entre guidelines na classificação da pressão arterial em adultos (adaptado de Chobanian et al., 2004; Mancia et al., 2013; DGS, 2013a; James et al., 2014).

ESH-ESC e DGS	PA (mmHg)	JNC 7 e 8
<b>Ótima</b>	PAS < 120 e PAD <80	Normal
<b>Normal</b>	PAS 120-129 e/ ou PAD 80-84	Pré-Hipertensão
<b>Normal-Alta</b>	PAS 130-139 e/ou PAD 85-89	
<b>Hipertensão Grau I</b>	PAS 140-159 e/ou PAD 90-99	Hipertensão Grau I
<b>Hipertensão Grau II</b>	PAS 160-179 e/ou PAD 100-109	Hipertensão Grau II
<b>Hipertensão Grau III</b>	PAS ≥ 180 e/ou PAD ≥ 110	Hipertensão Grau III

A HTA é classificada segundo a sua etiologia em hipertensão primária, essencial ou idiopática e em hipertensão secundária (Muzyka & Glick, 1997; Weber et al., 2014).

Apenas 5% dos indivíduos hipertensos apresentam uma causa médica subjacente que explica a presença de hipertensão, sendo esta designada por hipertensão secundária. Esta forma de hipertensão pode resultar de um distúrbio renal, endócrino ou neurológico. O hiperaldosteronismo primário, a síndrome de Cushing, a coartação da aorta, a feocromocitoma, a estenose renovascular, entre outros, podem estar na origem da hipertensão. A abordagem deste tipo de hipertensão passa pelo tratamento da patologia de base (Muzyka & Glick, 1997; Hogan & Radhakrishnan, 2012; Popescu et al., 2013).

Os restantes casos de hipertensão, encontrados em 90-95% dos pacientes hipertensos, são designados por hipertensão primária. Nesta forma de hipertensão desconhece-se a causa exata, mas sabe-se que o seu desenvolvimento resulta da complexa interação entre fatores genéticos e ambientais, associado a um estilo de vida pouco saudável (Kaplan, 1996; Muzyka & Glick, 1997).

### **3.1.3. Fatores de Risco**

Há vários anos que os fatores de risco para a HTA têm sido estabelecidos. A idade, a predisposição genética, o sexo e a raça são considerados fatores não modificáveis. Já a ingestão excessiva de sódio e de álcool, o sedentarismo, a obesidade, os fatores socioeconómicos, o reduzido acesso aos cuidados de saúde e o stress são considerados fatores modificáveis (tabela 2). Também a diabetes é um importante fator de risco a considerar (Muzyka & Glick, 1997; Mancia et al., 2013; Matavelli et al., 2014).

Tabela 2- Fatores de risco modificáveis e não modificáveis para o desenvolvimento de hipertensão arterial (Muzyka & Glick, 1997; Mancia et al., 2013; Matavelli et al., 2014).

<b>Fatores de risco não modificáveis</b>	<b>Fatores de Risco modificáveis</b>
Idade	Ingestão excessiva de sódio
Predisposição genética	Consumo excessivo de álcool
Sexo	Sedentarismo
Raça	Obesidade
	Fatores socioeconómicos
	Reduzido acesso aos cuidados de saúde
	Stress

A idade apresenta relação direta e linear com a HTA, sendo que o risco aumenta acima dos 65 anos. De acordo com o estudo PHYSA, aos 51 anos mais de metade da população portuguesa é hipertensa, acima dos 65 anos essa percentagem ultrapassa os 70% (Polonia et al., 2014). A HTA está relacionada com a idade na medida em que há um aumento da atividade do sistema nervoso simpático devido ao aumento da ingestão de sódio e da obesidade (Vikrant & Tiwari, 2001).

Tem sido demonstrado que múltiplos genes podem influenciar o desenvolvimento da HTA através da ocorrência de polimorfismos e mutações, nomeadamente nos genes que codificam a angiotensina, a enzima de conversão da angiotensina (ECA), o recetor beta adrenérgico, o péptido natriurético atrial (PNA), entre outros (Vikrant & Tiwari, 2001). Um estudo mostrou que indivíduos normotensos com antecedentes familiares hipertensos tinham maior ativação do sistema nervoso simpático em relação àqueles sem história familiar de hipertensão (Vikrant & Tiwari, 2001).

Em ambos os sexos a frequência de hipertensão cresce com o aumento da idade. Até aos 70 anos, os homens apresentam PA mais elevada do que as mulheres, contudo o quadro reverte-se após esta idade (Polonia et al., 2014; NCD-RisC, 2017).

Os indivíduos africanos são mais frequentemente acometidos por hipertensão, nomeadamente do tipo severo por apresentarem uma maior sensibilidade à ingestão de sódio (Bolívar, 2013; Weber et al., 2014).

Relativamente aos fatores de risco modificáveis, a ingestão excessiva de sódio apresenta uma correlação direta com o nível de PA e a incidência de hipertensão. Cerca de um terço dos casos de HTA são devidos à ingestão excessiva de sódio (Committee on Public Health Priorities to Reduce and Control Hypertension in the U.S. Population., 2010) A meta-análise realizada por Jonson et al., confirmou o real impacto que a modificação da dieta rica em sódio tem na redução da PA (Johnson et al., 2015).

Também o consumo excessivo de álcool contribui para a elevação da pressão arterial e deve por isso ser desencorajado. Uma meta-análise constatou que a redução da ingestão de álcool em indivíduos que ingerem diariamente mais do que duas bebidas alcoólicas (12 gramas de álcool puro por bebida) se reflete numa diminuição dos valores de pressão arterial (Roerecke et al., 2017).

As diretrizes internacionais aconselham a prática de exercício físico regular de forma isolada ou complementar à terapêutica medicamentosa como forma de prevenir ou tratar a HTA sistêmica (Mancia et al., 2013). Uma meta-análise desenvolvida para determinar o efeito de exercícios aeróbicos na PA, mostrou haver, em média, uma redução na PAS de 3.84 mmHg e uma redução na PAD de 2.58 mmHg com a prática de exercício físico aeróbico por indivíduos hipertensos e normotensos (Whelton, Chin, Xin & He, 2002).

Uma meta-análise recente veio reafirmar a relação benéfica entre a redução de peso e a consequente redução da PA (Semlitsch et al., 2016). De facto, a redução do peso, a longo prazo, é capaz de reduzir em mais de 50% o risco de hipertensão (Polonia et al., 2014). Os indivíduos obesos têm maior débito cardíaco (DC), maior volume sanguíneo central e periférico e menor resistência vascular periférica (RVP) quando comparados com indivíduos não obesos com valores de PA semelhantes (Vikrant & Tiwari, 2001).

A elevação da PA é também mais frequente entre indivíduos com baixo poder socioeconómico e com reduzido acesso aos cuidados de saúde (Muzika & Glick, 1997).

Estudos têm demonstrado que a exposição crónica ao stress é um fator preditivo no desenvolvimento da HTA (Flaa, Rostrup & Kjedsen, 2012).

De acordo com os dados que constam do relatório anual do Observatório Nacional da Diabetes, 75.5% dos indivíduos com diabetes tipo 2 têm prescrição de fármacos anti-hipertensores e 56% de fármacos antilipídémicos (Observatório Nacional da Diabetes, 2011).

#### **3.1.4. Fisiopatologia da Hipertensão Arterial**

A PA é a pressão que o sangue exerce sobre as paredes arteriais e os seus valores são expressos em milímetro de mercúrio. Esta grandeza reflete os efeitos combinados do DC e da RVP (Bolívar, 2013; Sanjuliani, 2002).

Estes determinantes primários da PA são determinados pela complexa interação entre os sistemas cardiovascular, renal, neuronal e endócrino, cada um com a sua própria dinâmica e com os seus próprios efetores (Bolívar, 2013; Sanjuliani, 2002).

A manutenção da PA dentro de valores considerados normais, é de extrema importância para garantir uma adequada perfusão sanguínea aos tecidos (Bolívar, 2013).

Perante uma elevação da PA o nosso organismo reage de modo compensatório para atingir a hemostasia. A HTA decorre do desequilíbrio entre os fatores que tendem a aumentar a PA e os mecanismos compensatórios acionados para manter a hemostase (Bolívar, 2013; Sanjuliani, 2002).

A HTA primária e secundária compartilham o facto de serem provocadas por anormalidades nos mecanismos envolvidos na regulação da PA. Para o desenvolvimento e manutenção da HTA, são fundamentais os distúrbios no sistema nervoso simpático e no sistema da renina-angiotensina. As alterações no tônus vascular e na excreção de água e de sódio são consequências diretas desse desequilíbrio, sendo normalmente acompanhadas por alterações nos baroreflexos e na autorregulação (Foëx & Sear, 2004).

#### *3.1.4.1. Débito Cardíaco e Resistência Vascular Periférica*

O DC e a RVP determinam a pressão arterial. O aumento do DC resultante da disfunção do sistema nervoso simpático desencadeia o desenvolvimento da HTA. Enquanto que, o aumento da RVP está associado à manutenção da HTA (Sanjuliani, 2002; Bolívar, 2013). A elevação da pressão arterial pode ser decorrente do aumento do DC, da RVP ou de ambos (Foëx & Sear, 2004).

#### *3.1.4.2. Sistema Nervoso Simpático*

O sistema nervoso simpático está envolvido no desenvolvimento e manutenção da HTA, como ilustrado na figura 1 (Hogan & Radhakrishnan, 2012; Sanjuliani, 2002). A sua ativação estimula o coração, a vasculatura periférica e os rins, provocando aumento do DC, aumento da resistência vascular e retenção de fluídos. Frequentemente, a ativação do sistema nervoso simpático é exacerbada pelo baixo tônus parassimpático que a acompanha (Bolívar, 2013; Heilpern, 2008; Vikrant & Tiwari, 2001).

As ações do sistema nervoso simpático a nível renal, através das suas vias eferente e aferente, são importantes para o desenvolvimento e, particularmente, para a manutenção

da HTA. A via eferente transmite sinais do sistema nervoso simpático aos rins e provoca aumento da libertação de renina que ativa o sistema da renina angiotensina aldosterona (SRAA) e aumenta a retenção de água e sódio o que culmina com o aumento do volume circulatório e, portanto, no aumento da pressão arterial. A via eferente também tem a capacidade de diminuir o fluxo sanguíneo renal e como tal o rim através da via aferente estimula a atividade do SNS para que haja aumento da perfusão no rim. Desta forma, a elevação da pressão arterial é mantida (Bolívar, 2013; Vikrant & Tiwari, 2001).

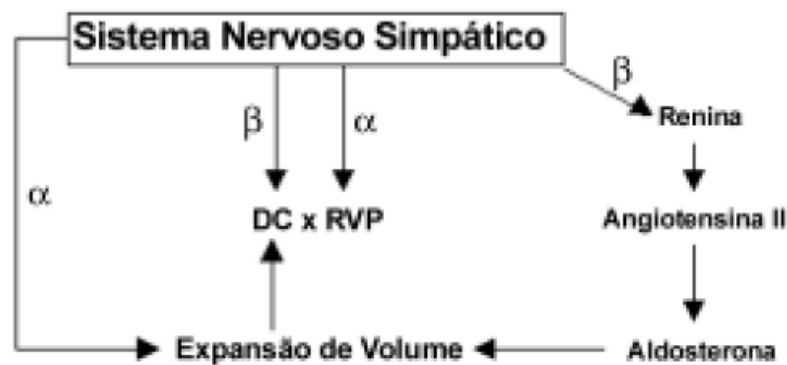


Figura 1- Controlo da pressão arterial pelo sistema nervoso simpático (Sanjuliani, 2002).

#### 3.1.4.3. Sistema da Renina-Angiotensina-Aldosterona

A libertação de renina principalmente pelas células justaglomerulares do rim ocorre aquando da redução do fluxo sanguíneo renal, depleção do volume intravascular, hipercalcemia, estímulo B-adrenérgico e redução nos níveis plasmáticos de aldosterona (Foëx & Sear, 2004; Sanjuliani, 2002).

A renina libertada, como ilustrado na figura 2, promove a conversão do angiotensinogénio, produzido pelo fígado, em angiotensina I (péptido inativo) que por sua vez é transformado pela ECA em angiotensina II (Hogan & Radhakrishnan, 2012; Sanjuliani, 2002).

A angiotensina II é o componente ativo desta cascata e tem ação vasoconstritora sob a musculatura lisa dos vasos sanguíneos, aumentando a reabsorção renal de sódio, ativando o SNS e estimulando a produção e secreção de aldosterona pelo córtex adrenal. A aldosterona, tal como a angiotensina II, também provoca o aumento da reabsorção de



sódio no rim e retenção de água, com consequentemente aumento da pressão arterial. Assim, este sistema desempenha um papel fundamental na manutenção da HTA (Hogan & Radhakrishnan, 2012; Sanjuliani, 2002).

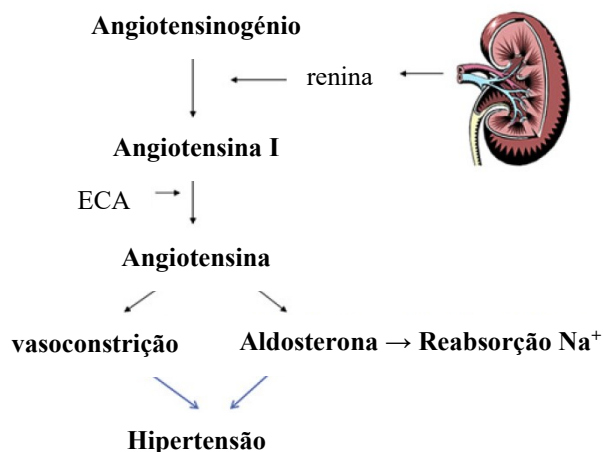


Figura 2- Sistema da renina-angiotensina-aldosterona (adaptado de Hogan & Radhakrishnan, 2012).

#### 3.1.4.4. Disfunção do Endotélio

A disfunção endotelial é multifatorial e como tal, um grande leque de alterações podem conduzir a alterações funcionais estruturais nas artérias, contudo o principal mecanismo responsável pela disfunção endotelial nos hipertensos é a diminuição da disponibilidade do óxido nítrico (NO) que é um fator que está envolvido na manutenção do tônus vascular, na medida em que medeia a vasodilatação induzida pela acetilcolina, bradicinina e pelos nitratos. Desta forma, o relaxamento endotelial fica comprometido nos pacientes com HTA (Foëx & Sear, 2004; Sanjuliani, 2002).

Em pacientes hipertensos, a disfunção do endotélio pode estar associada à redução de fatores relaxantes derivados do endotélio como o ON ou ao aumento da produção de fatores vasoconstritores como a endotelina e o tromboxano A2 (Foëx & Sear, 2004).

#### 3.1.4.5. Substâncias Vasoativas

Uma das substâncias mais importantes envolvidas na manutenção do tônus muscular é a endotelina, um potente vasoconstritor. É secretada pelas células endoteliais

e por um lado promove o seu efeito via paracrina ou autocrina nas células vasculares do músculo liso, por outro contraria a ação relaxante do NO de modo a acentuar o seu efeito. As suas propriedades para além de contribuírem para a elevação da pressão arterial provocam complicações nos órgãos alvo (Foëx & Sear, 2004; Sanjuliani, 2002).

No sistema da caliceína-cinina, ilustrado na figura 3, as caliceínas plasmáticas e tecidulares são cininogenases que atuam sobre o cininogénio de alto peso molecular induzindo a formação de péptidos vasoativos, as cininas, que posteriormente sofrem degradação enzimática pelas cinases. As principais cinases são a cinase II conhecida como ECA, endopeptidases, aminopeptidases e carboxipeptidases. A cinina mais importante deste sistema é a bradicinina que tem associação direta com a HTA devido aos seus efeitos vasodilatadores e tem associação indireta por estimular a libertação de outras substâncias vasoativas como as prostaglandinas. Este péptido do sistema da caliceína-cinina regula a função cardiovascular e renal, pois por um lado provoca vasodilatação e por outro estimula a natriurese e diurese de modo a reduzir a pressão arterial. A redução da atividade deste sistema contribui para o desenvolvimento da HTA (Foëx & Sear, 2004; Sanjuliani, 2002).

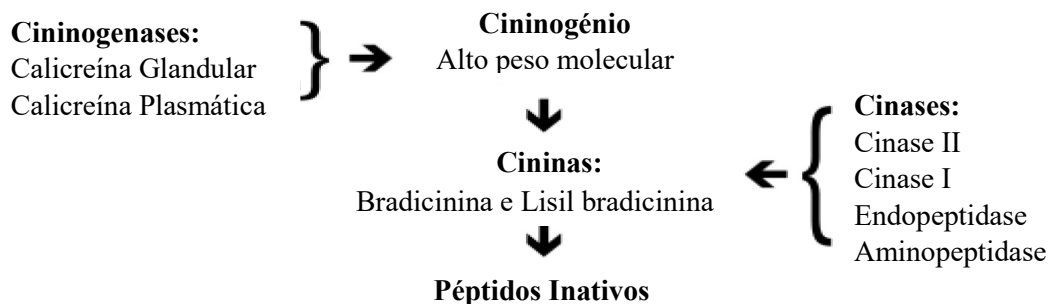


Figura 3- Sistema da caliceína-cinina (adaptado de Sanjuliani, 2002).

O péptido natriurético arterial (PNA) pertence a uma família de hormonas peptídeas com função cardio-renal. É importante para a regulação do sódio e da PA. Este péptido é libertado dos grânulos atriais quando há sobrecarga hemodinâmica em resposta à estimulação dos recetores de distensão atrial. A sua ligação ao recetor guanilatociclase ativa os processos intracelulares mediados pelo GMPc. O PNA provoca natriurese, diurese e modesta redução da PA, para além de diminuir a concentração plasmática de renina e aldosterona. Por diminuir a RVP equilibra a atividade do SNS e do SRAA na

manutenção da pressão arterial. A libertação de PAN é elevada em indivíduos com HTA (Foëx & Sear, 2004; Sanjuliani, 2002).

### **3.1.5. Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial**

O objetivo do tratamento da HTA, em sentido estrito, consiste na redução e controle da pressão arterial para valores inferiores a 140/90 mmHg. No entanto, com o tratamento pretende-se também controlar os restantes fatores de risco implicados no desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DGS, 2013b; Weber et al., 2014).

#### *3.1.5.1. Tratamento Não Farmacológico*

Determinadas alterações no estilo de vida como a redução do peso, redução da ingestão de sódio, prática regular de exercício físico, moderação do consumo de álcool e cessação tabágica têm um papel preponderante na redução da pressão arterial, para além de reduzirem outros fatores de risco cardiovascular (Weber et al., 2014). Estas alterações permitem efetivamente retardar ou prevenir o aparecimento de HTA, retardar ou prevenir a necessidade de terapia farmacológica e reduzir a pressão arterial de indivíduos que já estejam sob terapêutica anti-hipertensora (tabela 3) (Mancia et al., 2013).

Tabela 3 – Principais intervenções no estilo de vida para prevenir e controlar a hipertensão arterial e o risco cardiovascular (adaptado de Chobanian et al., 2004; DGS, 2013b).

Modificação	Recomendação
Peso	Controlo e manutenção do peso normal. Índice de massa corporal igual ou superior a 18.5, mas < 25. Perímetro de cintura no homem < 94 cm e na mulher < 80 cm.
Dieta	Variada, equilibrada, rica em legumes, leguminosas, verduras, frutas e pobre em gorduras. Diminuição do consumo de sal, ingerindo menos de 5.8 g/dia.
Atividade física	Prática regular e continuada de exercício físico entre 30min-1h/dia, quatro a sete dias por semana.
Consumo de álcool	Restrição do consumo excessivo de álcool. Consumo máximo de duas bebidas alcoólicas por dia.
Tabaco	Cessação Tabágica

### 3.1.5.2. Tratamento Farmacológico

O tratamento farmacológico é iniciado em pacientes com valores de pressão arterial superiores a 140 e/ou 90mmHg, quando as modificações no estilo de vida, não se mostraram suficientes no controlo da HTA (Weber et al., 2014).

De acordo com a classificação adotada pelo Prontuário Terapêutico do Infarmed (tabela 4), podemos classificar os anti-hipertensores, face ao seu principal mecanismo de ação, em cinco grandes classes: diuréticos, modificadores do eixo renina angiotensina, bloqueadores da entrada do cálcio (BEC), depressores da atividade adrenérgica e vasodilatadores diretos (Prontuário Terapêutico, 2016).

A escolha da terapêutica anti-hipertensora inicial deve ter em consideração a implementação de medidas não farmacológicas, idade, existência de lesões coexistentes nos órgãos-alvo, fatores de risco cardiovascular concomitantes, doenças e condições clínicas associadas, indicações e contra-indicações relativas e absolutas dos anti-hipertensores, condicionalismos de adesão à terapêutica e fatores económicos associados (DGS, 2013b).

Tabela 4- Classificação farmacoterapêutica dos anti-hipertensores adotada pelo Prontuário Terapêutico e exemplos de princípios ativos (adaptado de Prontuário Terapêutico, 2016).

Classificação Farmacoterapêutica dos Anti-Hipertensores		
Classes	Sub-classes	Exemplos de princípios ativos
<b>Diuréticos</b>	Tiazídicos e Análogos	Hidroclorotiazida Clorotalidona Indapamida
	Diuréticos da Ansa	Furosemida
	Diuréticos Poupadores de Potássio	Espironolactona Amilorida Triantereno
	Inibidores da Anidrase Carbônica	Acetazolamida
	Diuréticos Osmóticos	Manitol Glicerol
	Associações de Diuréticos	Hidroclorotiazida+Espiranolactona
<b>Modificadores do Eixo Renina Angiotensina</b>	Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina	Lisinopril Captopril Enalapril Ramipril
	Antagonistas dos Recetores da Angiotensina	Losartan Valsartan Candesartan
<b>Bloqueadores da Entrada do Cálcio</b>		Nifedipina Amlodipina Felodipina Verapamilo Diltiazem
<b>Depressores da Atividade Adrenérgica</b>	Bloqueadores Alfa	Doxazosina
	Bloqueadores Beta	
	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Seletivos Cardíacos</i></li> </ul>	Metoprolol Atenolol Acebutolol Bisoprolol Nebivolol
	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Não Seletivos Cardíacos</i></li> </ul>	Propanolol Tertatolol
	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Bloqueadores Beta e Alfa</i></li> </ul>	Carvedilol
	Agonistas alfa 2 centrais	Metildopa Clonidina
<b>Vasodilatadores Diretos</b>		Nitratos
<b>Outros</b>		Di-hidralazina

Em indivíduos hipertensos de risco acrescido baixo ou moderado, a terapêutica a instituir passa pela utilização de um anti-hipertensor de primeira linha em monoterapia como um diurético tiazídico ou análogo; um modificador do eixo da renina-angiotensina-aldosterona (de preferência um IECA ou em alternativa um antagonista do recetor da angiotensina (ARA)); um BEC ou um regime de terapia que combine um diurético, preferencialmente, com um IECA ou então com um ARA (Anexo I) (DGS, 2013b).

Nos indivíduos com HTA de risco acrescido, alto ou muito alto, deve ser instituída uma terapêutica combinada em que se associem anti-hipertensores com mecanismo de ação complementar como um diurético tiazídico ou análogo com um modificador do eixo da renina angiotensina; ou um BEC com um modificador do eixo da renina angiotensina. No entanto, caso não se consiga o controlo adequado da pressão arterial através da associação de dois anti-hipertensores, um terceiro, de classe diferente, deve ser adicionado. Pode recorrer-se a um BEC se a terapêutica inicial constar de uma associação de um diurético com um modificador do sistema da renina-angiotensina-aldosterona. Outra opção passa por introduzir um diurético quando a terapêutica inicial consistir numa associação do BEC com um modificador do SRAA (Anexo I) (DGS, 2013b).

Os mecanismos fisiológicos envolvidos nos processos de elevação da pressão arterial representam alvos terapêuticos para os anti-hipertensores de forma a reduzir a pressão arterial do indivíduo hipertenso (Hogan & Radhakrishnan, 2012).

### Diuréticos

Os diuréticos aumentam a produção de urina pelo rim e deste modo reduzem o volume de fluido circulatório com consequente redução da carga de trabalho do coração e do rim. Consoante o tipo, os diuréticos provocam diferentes magnitudes de natriurese e diurese por bloqueio do transporte de iões ao longo de vários locais do túbulo renal. Os mais utilizados incluem os diuréticos tiazídicos e análogos, os diuréticos da ansa e os poupadores de potássio. Os diuréticos tiazídicos e análogos inibem o co-transporte de sódio e cloro no túbulo contornado distal, assim por diminuição da reabsorção de sódio e cloro aumentam a excreção de sódio e de água pela urina. Adicionalmente promovem a vasodilatação que diminui a RVP com consequentemente diminuição da pressão arterial (Hogan & Radhakrishnan, 2012; Prasanthi, Kannan, & Patil, 2014; Weber et al., 2014). Os diuréticos da ansa são muito potentes e atuam no segmento espesso ascendente da ansa de Henle. Ligam-se à proteína co-transportadora de  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ - $2\text{Cl}^-$  e inibem a sua ação.

Desta forma impedem a reabsorção de sódio, potássio, cloro, magnésio e cálcio e como consequência aumenta a osmolaridade do fluido tubular impedindo a reabsorção tubular de água, o que aumenta a diurese. Os diuréticos poupadores de potássio são considerados como tendo fraco poder diurético, uma vez que apenas uma pequena porção de sódio é reabsorvida no túbulo coletor, sendo utilizados em associação com outros diuréticos, principalmente os tiazídicos, para evitar o risco de hipocaliemia decorrente da utilização desses fármacos. São constituídos por duas sub-categorias: os inibidores do canal de sódio renal e os antagonistas do recetor da aldosterona. Ambos atuam no túbulo coletor e têm o mesmo efeito final, ou seja, a diminuição da reabsorção de sódio juntamente com o aumento da secreção de potássio (Sarafidis, Georgianos, & Lasaridis, 2010).

#### Modificadores do eixo renina angiotensina

Os fármacos modificadores do eixo renina angiotensina bloqueiam o sistema renina-angiotensina que consiste numa cascata de reações enzimáticas que conduzem à formação de angiotensina II, a molécula biologicamente ativa. Os IECA ao inibirem a ECA impedem a conversão da angiotensina I em angiotensina II e, deste modo, ao reduzirem a quantidade de angiotensina II em circulação diminuem o efeito vasoconstritor induzido por este péptido. Os ARA atuam no passo seguinte da cascata inibindo competitivamente a ligação da angiotensina II ao seu recetor. Assim, diminuem a RVP à custa da diminuição do efeito vasoconstritor e da diminuição da reabsorção de sódio que advém da ligação da angiotensina II a este recetor. Desta forma, os fármacos modificadores do eixo renina angiotensina ao bloquearem a formação ou a interação da angiotensina II com os seus recetores impedem a sua ação no desenvolvimento e manutenção do processo de HTA (Hogan & Radhakrishnan, 2012; Salort-Llorca, Mínguez-Serra, & Silvestre, 2008; Weber et al., 2014).

Os IECA são recomendados para monoterapia inicial, sendo os ARA uma alternativa terapêutica quando o indivíduo é intolerante aos IECA. Isto porque a ECA é uma cinase e o seu bloqueio provoca um aumento dos níveis de bradicinina que estão associados à indução das reações adversas (Khatib & El-Guindy, 2005; Weber et al., 2014).

### *Bloqueadores da entrada do cálcio*

Os BEC interagem com os canais de sódio tipo-L que se encontram nas células vasculares do músculo liso e bloqueiam o influxo deste ião através das membranas celulares. Assim, a sua ação anti-hipertensora decorre da diminuição da concentração de cálcio nas células vasculares, com consequente vasodilatação e redução da RVP. Também repõem a disponibilidade de ON, para além de inibirem a produção de aldosterona estimulando a natriurese. Existem três tipos de BEC: diidropiridínicos como a nifedipina e amlodipina; fenilalquilaminas como o verapamilo; benzotiazepínicos como o diltiazem. Os diidropiridínicos têm um grande efeito vasodilatador sobre as artérias, enquanto que os não-diidropiridínicos têm menor poder vasodilatador, mas diminuem a frequência e a contratilidade do coração (Khatib & El-Guindy, 2005; Weber et al., 2014).

### *Depressores da atividade adrenérgica*

Os depressores da atividade adrenérgica são fármacos que atuam em locais distintos do sistema nervoso simpático de modo a impedir que a neurotransmissão adrenérgica chegue à célula efetora localizada nos vasos, coração e/ou rins, impedindo assim a elevação da pressão arterial. São classificados em bloqueadores alfa, bloqueadores beta e agonistas alfa-2-centrais. Os bloqueadores alfa obtêm o seu efeito anti-hipertensor por bloqueio dos recetores alfa-adrenérgicos com consequentemente inibição do seu efeito vasoconstritor. Os bloqueadores beta antagonizam a ação das catecolaminas nos recetores beta adrenérgicos no sistema nervoso central e periférico e assim reduzem o DC. Por outro lado, também obtêm o seu efeito terapêutico por diminuírem a secreção de renina pelo rim. Os agonistas alfa 2-centrais inibem o efluxo simpático nos centros vasomotores cerebrais, principalmente por impedirem a libertação de noradrenalina nas sinapses nervosas e, deste modo, inibem a vasoconstrição por ela provocada (Khatib & El-Guindy, 2005; Weber et al., 2014).

### *Vasodilatadores diretos*

Os vasodilatadores diretos atuam sobre a musculatura lisa da parede vascular, promovendo relaxamento muscular, com consequente vasodilatação e redução da RVP (Khatib & El-Guindy, 2005).



## 3.2. REPERCURSSÕES DA TERAPÊUTICA ANTI-HIPERTENSORA NA CAVIDADE ORAL

### 3.2.1. Xerostomia e Hipossalivação

A xerostomia é a sensação subjetiva de boca seca que pode decorrer de uma alteração qualitativa na composição da saliva e pode ou não cursar com hipossalivação, ou seja, a redução objetiva da secreção de saliva (Plemons, Al-Hashimi & Marek, 2014; Ying Joanna & Thomson, 2015). A presença de xerostomia é avaliada através de um questionário ao passo que a hipossalivação é determinada através da sialometria com a medição da taxa de saliva estimulada e da taxa de saliva não estimulada (Ying Joanna & Thomson, 2015).

Em termos de fatores etiológicos, podem estar associadas a condições sistémicas e/ou certas medidas terapêuticas como radioterapia da cabeça e pescoço e fármacos, sendo estes últimos capazes de alterar a composição e secreção salivar, principalmente através da sua ação anticolinérgica ou simpaticomimética (Femiano et al., 2008). Os fármacos anti-hipertensores reduzem o fluxo simpático por inibição da libertação das catecolaminas, diminuição da transmissão adrenérgica ou bloqueio do estímulo simpático nos recetores alfa ou beta e assim inibem o estímulo secretor das glândulas salivares. Podem também provocar desidratação com consequente diminuição da secreção salivar (Araujo, Grégio, Azevedo et al., 2005; Femiano et al., 2008).

O diagnóstico desta condição é importante devido ao desconforto que causa no paciente. Por vezes, a situação é transitória e inclusive o fluxo salivar do paciente pode ajustar-se sem qualquer intervenção, noutras situações a medicação pode ser alterada evitando esta complicação (Herman, Konzelman, & Prisant, 2004).

Grande parte da literatura refere que a xerostomia e a hipossalivação são manifestações orais subjacentes à administração de anti-hipertensores muito comuns (Femiano et al., 2008; Hogan & Radhakrishnan, 2012; Nonzee, Manopatanakul, & Khovidhunkit, 2012; Wolff et al., 2017). No entanto, a avaliação quanto à sua epidemiologia está dificultada pelo facto de haver confusão na literatura quanto aos termos xerostomia e hipossalivação, por não estarem uniformizados os métodos usados

para efetuar tais medições e, por último, por os estudos usarem muitas vezes pessoas idosas ou institucionalizadas o que conduz a resultados tendenciosos, uma vez que a sua prevalência está diretamente correlacionada com o número de fármacos utilizados (Hopcraft & Tan, 2010; Nederfors, Nauntofte, & Twetman, 2004).

Alguns estudos assumem que aqueles que experienciam xerostomia têm hipossalivação e vice-versa (Prasanthi et al., 2014). Os poucos estudos conduzidos que pretenderam avaliar a xerostomia e a hipossalivação verificaram que são duas condições separadas. Hopcraft et al., na sua revisão sistemática reportam que a prevalência de xerostomia varia entre 8.3 a 42%, a prevalência de hipossalivação varia entre 11.5 a 47%, enquanto que a prevalência da coexistência de ambas as condições varia entre 2 a 5.7% (Hopcraft & Tan, 2010).

Nonzee et al. desenvolveram um estudo tendo como objetivo comparar a sensação subjetiva de boca seca e as taxas de fluxo salivar entre os indivíduos medicados com anti-hipertensores e o grupo controlo. A prevalência registada de xerostomia no grupo medicado com anti-hipertensores foi de 50%. O grupo de estudo registou valores mais baixos de taxa de saliva estimulada e não estimulada em relação ao grupo de controlo, verificando-se que a prevalência da hipossalivação era significativamente maior no grupo de estudo (57%) do que no grupo de controlo (5%). Também não foram registadas diferenças nas taxas de secreção salivar entre os diferentes tipos de anti-hipertensores usados pelos indivíduos do grupo de estudo. Outro dado relevante foi não terem sido registadas diferenças significativas nas taxas de saliva estimulada e não estimulada nos indivíduos medicados com um tipo de anti-hipertensor em relação aos que estavam medicados com dois tipos de anti-hipertensores (Nonzee et al., 2012).

Os fármacos anti-hipertensores capazes de provocar xerostomia e hipossalivação são os diuréticos, os IECA, os BEC e os depressores da atividade adrenérgica (Herman et al., 2004; Torpet et al., 2004; Wolff et al., 2017).

Mangrella et al. conduziram um estudo que incidiu sobre 105 pacientes em uso de IECA, nomeadamente o captopril, enalapril e lisinopril. Registaram xerostomia em 8% dos pacientes, sendo que 4.3% estavam em uso de lisinopril. Tal prevalência é explicada pelo facto destes fármacos inibirem a ECA que apresenta atividade de cinase, portanto ao inibirem esta enzima provocam acumulação de mediadores como a bradicinina que estão

implicados no desenvolvimento de manifestações, nomeadamente as orais (Mangrella et al., 1998).

Kumar et al. obtiveram uma prevalência de hipossalivação de 16.9% nos indivíduos medicados com diuréticos (Kumar et al., 2012).

Nederfors et al. verificaram que na secreção salivar não estimulada havia diminuição da concentração de sódio e cloro especialmente aquando do tratamento com bendroflumetiazida, um diurético tiazídico. Também reportaram o efeito da furosemida na taxa de secreção salivar das glândulas submandibular e sublingual, pois verificaram que provocava diminuição dos eletrólitos, particularmente do potássio e do cloro. A xerostomia foi com maior frequência reportada aquando da toma de furosemida. Os mesmos autores demonstraram também que os bloqueadores beta como o atenonol e propranolol afetam significativamente a composição da saliva, mas não o fluxo salivar, inclusive verificaram que a alteração das proteínas da secreção salivar ocorre uma semana após a introdução do bloqueador beta (Nederfors et al., 2004; Nederfors, 1996).

Contudo, Atkinson e os seus colaboradores não verificaram nenhum impacto da furosemida na secreção da parótida ou das glândulas submandibular e sublingual, no entanto constatarem que a xerostomia foi experienciada 10 vezes mais nos pacientes medicados com furosemida em relação ao grupo placebo (Atkinson, Shiroky, Macynski, & Fox, 1989).

Já outro estudo ao comparar uma amostra de indivíduos medicados com diuréticos ao grupo controlo verificou que existia diminuição da taxa de secreção salivar, assim como diminuição de sódio e cloro no grupo de estudo, no entanto não registou diminuição da secreção de potássio nem do conteúdo total de proteína. Este estudo verificou uma elevada prevalência de xerostomia nos indivíduos medicados com diuréticos (Prasanthi et al., 2014).

Num estudo realizado com uma amostra de 603 pacientes cardiovasculares dos quais 71.3% tinham hipertensão e estavam medicados com anti-hipertensores, 152 participantes, correspondente a 25.5%, apresentavam xerostomia. Assim, a xerostomia foi o sintoma mais comum neste estudo, sendo que a maior percentagem foi reportada por aqueles cuja terapêutica consistia na combinação de bloqueadores beta e BEC com 21.7%, seguida por aquela registada pelos BEC com 19.1%, pelos bloqueadores beta

combinados com IECA com 11.8%, pelos bloqueadores beta combinados com diuréticos com 9.2% e pelos bloqueadores beta com 6.6% (Arunkumar et al., 2013).

Através duma revisão sistemática, Wolff et al. estabeleceram a correlação entre os medicamentos que apresentavam forte, moderada e fraca evidência científica quanto à sua capacidade de induzir a xerostomia e hipossalivação. Na tabela 5 estão representadas as classes, sub-grupos ou fármacos capazes de induzir a xerostomia e a hipossalivação com elevada e moderada evidência científica (Wolff et al., 2017).

Tabela 5- Fármacos capazes de induzir a xerostomia e a hipossalivação com elevada e moderada evidência científica (adaptado de Wolff et al., 2017).

<b>Classes</b>	<b>Subclasses</b>	<b>Exemplos de princípios ativos</b>
Diuréticos	Tiazídicos	Bendroflumetiazida
	Diuréticos da Ansa	Furosemida
Modificadores do Eixo da Renina Angiotensina	Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina	Enalapril Lisinopril
Bloqueadores da Entrada do Cálcio	Di-hidropiridínicos	Isradipina
	Fenilalquilaminas	Verapamilo
Depressores da Atividade Adrenérgica	Bloqueadores Beta <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Seletivos Cardíacos</i></li> </ul>	Metoprolol e Atenolol
	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Não Seletivos Cardíacos</i></li> </ul>	Timolol
	Agonistas alfa 2 centrais	Metildopa, Clonidina

### 3.2.2. Hiperplasia Gengival

A hiperplasia gengival caracteriza-se por “dor, sangramento gengival e dificuldades na mastigação” (Popescu et al., 2013).

A sua etiologia é multifatorial e inclui fatores como a presença de inflamação, uso de medicamentos e predisposição genética. O mecanismo exato desta condição ainda não está estabelecido, mas vários autores defendem que a hiperplasia induzida por fármacos resulta da interação entre o medicamento e os fibroblastos geneticamente suscetíveis. Os fármacos que alteram o influxo de cálcio através da membrana plasmática levam à produção de uma forma inativa da collagenase pelos fibroblastos, o que resulta num aumento da matriz extracelular e consequente hiperplasia gengival (Brunet, Miranda, Farré, Berini, & Mendieta, 1996; Seymour, Thomason, & Ellis, 1996).

Vários são os fármacos capazes de desencadear esta manifestação, no entanto está estabelecida a sua associação com anticonvulsivantes, BEC e imunossuppressores (Seymour et al., 1996).

Esta condição gengival atinge sobretudo a região anterior das arcadas e começa por afetar inicialmente a papila interdentária, progredindo para a gengiva marginal e eventualmente acaba por recobrir uma porção significativa da coroa clínica. A hiperplasia gengival pode ser localizada ou generalizada em função da severidade, que está dependente da higiene oral do paciente. Portanto, perante uma pobre higiene oral será esperado um maior grau de severidade da hiperplasia gengival (Femiano et al., 2008; Jayakaran, 2014).

A hiperplasia gengival surge frequentemente associada a BEC di-hidropiridínicos como a nifedipina e amlodipina, podendo, contudo, ser provocada por BEC não di-hidropiridínicos como o diltiazem e verapamilo (Erken, 2016; Femiano et al., 2008).

Kumar et al. num estudo constituído por uma amostra de 465 hipertensos, pretenderam determinar a frequência de manifestações orais em pacientes sob terapêutica anti-hipertensora e nele relataram o aparecimento de hiperplasia gengival em 79 pacientes que tomavam amlodipina e nifedipina (Kumar et al., 2012).

Arunkumar et al, no seu estudo verificaram que vários participantes manifestaram hiperplasia gengival leve a moderada, tendo sido registada uma prevalência de 33.3% nos

pacientes em terapêutica com BEC, 27.8% naqueles que combinavam bloqueadores beta com BEC e 1.9% nos que administravam BEC e diuréticos (Arunkumar et al., 2013).

Um estudo conduzido por Bondon-Guitton mostrou que entre 1984 e 2010 a base de dados da farmacovigilância de França registava 147 casos de hiperplasia gengival. Os BEC foram associados a 91 casos, correspondentes a 30.6% das ocorrências, sendo assim responsáveis pela maioria dos casos registados. Especificamente, a nifedipina foi associada a 30 casos, o diltiazem a 15, a amlodipina a 12 e o verapamilo a 7 casos (Bondon-Guitton, Bagheri & Montastruc, 2012).

Um estudo realizado com o propósito de analisar a associação entre os BEC e a hiperplasia gengival que pretendeu também avaliar a relação existente entre a dose e o tipo de BEC quanto ao aparecimento desta manifestação gengival, verificou que o risco era maior nos indivíduos medicados com BEC, especialmente com os di-hidropiridínicos. Verificaram também que o risco de hiperplasia gengival duplicava nos participantes em terapêutica com BEC em relação ao que estavam medicados com fármacos modificadores do sistema renina-angiotensina. Na amostra estudada houve uma correlação significativa em termos de dose-resposta (Sanz, 2012).

Recentemente, Madi et al. reportaram um caso de hiperplasia gengival induzida por amlodipina num paciente de 48 anos do sexo masculino que tomava amlodipina 5mg diariamente desde que tinha sido diagnosticado com HTA seis meses antes. A grande particularidade do caso passa pela hiperplasia gengival ter sido induzida por uma pequena dose de amlodipina. Já que na maioria dos casos, tal como aquele reportado por Erken, figuras 4 (a) e 4 (b), a hiperplasia gengival surge a partir de doses de 10mg/dia. No entanto, a correlação entre dose e o aparecimento desta condição gengival ainda não se encontra bem estabelecida (Erken, 2016; Livada & Shiloah, 2014; Madi, Shetty, Babu & Achalli, 2015).



Figura 4 (a)- Hiperplasia gengival induzida por amlodipina (Erken, 2016).



Figura 4 (b)- Hiperplasia gengival induzida por amlodipina (Erken, 2016).

### 3.2.3. Reações Liquenoides

O líquen plano é uma condição crônica inflamatória autoimune mediada por linfócitos T que afeta o epitélio escamoso estratificado. É uma condição com predileção por mulheres de meia idade que acomete geralmente a mucosa oral, pele e mucosa genital. Clinicamente pode apresentar-se sob seis formas distintas: reticular, erosiva, atrófica, tipo placa, papular e bolhosa. A apresentação mais comum é a forma reticular que caracteriza-se por ser assintomática e apresentar finas estrias brancas, as “estrias de Wickm” (Do Canto, Müller, De Freitas & Da Silva Santos, 2010). Na sua maioria, as lesões são simétricas e bilaterais e os locais mais frequentemente acometidos são a mucosa jugal, língua e gengiva (Figura 5 e 6) (Bermejo-Fenoll, Sánchez-Siles, López-Jornet, Camacho-Alonso, & Salazar-Sánchez, 2010; Lauritano et al., 2016). A etiologia do líquen plano permanece desconhecida, embora vários fatores como o stress, diabetes, doenças auto-imunes, doenças intestinais e a predisposição genética têm sido associados ao seu desenvolvimento (Bandal et al., 2015; Do Canto et al., 2010).

Determinados fatores locais, como restaurações a amálgama e a resina composta e fatores sistêmicos como fármacos, podem desencadear alterações na mucosa oral e na pele, clínica e microscopicamente, semelhantes àquelas que constituem uma manifestação do líquen plano idiopático na cavidade oral, sendo estas designadas por

reações liquenoides. A particularidade das reações liquenoides é a possibilidade de estabelecer uma relação causa efeito (Do Prado, Marocchio & Felipini, 2009; Nagaraj, Eswar, & Kaur, 2013).



Figura 5- Líquen plano reticular nos lábios e na mucosa jugal (Do Canto et al., 2010).



Figura 6- Líquen plano reticular no dorso da língua (Do Canto et al., 2010).

As reações liquenoides associadas à administração de fármacos aparecem como uma reação de hipersensibilidade num organismo suscetível ao fármaco e diferenciam-se do líquen plano oral por regredirem após a descontinuação da medicação (García, Botello, & Rivera, 2015; Nagaraj et al., 2013; Torpet et al., 2004).

Apesar de existir uma grande variedade de fármacos capazes de induzir tal manifestação, os anti-hipertensores são frequentemente associados ao seu aparecimento, nomeadamente os agonistas alfa 2 centrais como a metildopa, os IECA como o captopril, os bloqueadores beta como o atenolol, oxeprenolol e propanolol, os diuréticos tiazídicos como a bendroflumetiazida e os diuréticos da ansa como a furosemida e os BEC como a amlodipina (Herman et al., 2004; Nagaraj et al., 2013; Torpet et al., 2004).



Lauritano et al. a partir de um estudo retrospectivo com 87 participantes reportaram a hipertensão como a patologia mais frequentemente associada ao líquen plano oral tendo registado uma prevalência de 44.8% (Lauritano et al., 2016). Em concordância com os resultados do estudo anterior, também Gümrü assim como Bermejo-Fenoll a partir de estudos retrospectivos verificaram que a HTA era a patologia mais prevalente nas suas amostras. Gümrü registou uma prevalência de 23.8% de indivíduos hipertensos numa amostra de 370 participantes com líquen plano oral, ao passo que Bermejo-Fenol obteve uma prevalência de 23.1% de indivíduos medicados com anti-hipertensores numa amostra de 550 pacientes (Bermejo-Fenoll et al., 2010; Gümrü, 2013).

Kumar et al. num estudo que visou determinar a prevalência e a natureza das manifestações orais em pacientes hipertensos, verificaram que dos 465 participantes em terapia anti-hipertensora, 21 apresentavam reações liquenoides (Kumar et al., 2012).

Contrariamente aos estudos anteriores, Bandal e os seus colaboradores num estudo desenvolvido com o intuito de analisar a associação entre a administração sistémica de fármacos e as lesões orais de líquen plano, concluíram que não havia correlação entre a medicação sistémica, nomeadamente a toma de anti-hipertensores e a incidência de líquen plano oral no grupo de estudo (Bandal et al., 2015).

No estudo levado a cabo por Nagaraj constituído por 102 participantes a amlodipina foi associada ao aparecimento de reações liquenoides na mucosa oral em 5 pacientes. Já os IECA foram associados ao seu aparecimento em 2 participantes tendo-se verificado remissão da reação liquenoide num período de 4.5 meses após a sua descontinuação (Nagaraj et al., 2013).

Dois casos foram reportados por Firth e Reade quanto ao envolvimento do captopril e enalapril, ambos IECA no aparecimento de reações liquenoides. Em ambos, após a descontinuação da administração dos fármacos houve melhorias significativas quando os pacientes foram novamente avaliados, poucas semanas depois. Também García et al. recentemente reportaram um caso de reação liquenoide induzida por enalapril numa paciente de 49 anos que tomava o medicamento há cerca de 4 anos. Neste caso optou-se por substituir o enalapril por valsartan, um ARA, e após três meses verificou-se a remissão da reação liquenoide. Em todos a cavidade oral foi acometida, no entanto, em

dois dos casos houve envolvimento concomitante das costas (Firth & Reade, 1989; García et al., 2015).

### **3.2.4. Disgeusia**

A disgeusia consiste na distorção da sensação gustativa e pode manifestar-se pela presença de um sabor amargo, metálico ou salgado (Ackerman & Kasbekar, 1997; Naik, Shetty, & Maben, 2010).

Cerca de 20% dos distúrbios do paladar são induzidos por fármacos, nomeadamente pelos anti-hipertensores (Tsuruoka et al., 2005).

Os IECA (como o captopril e enalapril), os bloqueadores beta (como o betaxolol), os BEC (como nifedipina), os diuréticos (como a amilorida), os antagonistas dos recetores da angiotensina (como o eprosartan) estão associados ao desenvolvimento de disgeusia (Castells, Rodoreda, Pedrós, Cereza, & Laporte, 2002; Naik et al., 2010; Torpet, 2004).

Os anti-hipertensores têm vários mecanismos pelos quais induzem disgeusia. Os IECA e bloqueadores beta produzem esta distorção na sensação gustativa por possuírem um grupo sulfidrilo na sua constituição que induz a deficiência de zinco por quelação deste ião. Os IECA como o captopril e o lisinopril ainda aumentam a concentração de bradicinina local. Os BEC como a nifedipina, verapamilo e diltiazem ao bloquearem o influxo de cálcio, inibem a libertação de transmissores do sabor e assim influenciam a sensação gustativa (Ackerman & Kasbekar, 1997; Naik et al., 2010).

O captopril está associado ao sabor salgado, enquanto que o enalapril está associado ao gosto metálico, doce e ao sabor salgado (Femiano et al., 2008; Torpet, 2004).

No estudo realizado por Arunkumar et al. a disgeusia foi mais comum entre os participantes que tomavam BEC em terapia combinada com bloqueadores beta (15.9%), seguindo-se os BEC em monoterapia (13.1%) e os bloqueadores beta combinados com diuréticos (3.7%) (Arunkumar et al., 2013).

Suliburska et al. no seu estudo pretenderam determinar a influência dos fármacos anti-hipertensores na alteração da sensibilidade gustativa em pacientes com HTA primária. Para tal dividiram o grupo de estudo em 4 grupos de acordo com a combinação

de fármacos utilizados. Ao grupo I pertenciam aqueles que combinavam diuréticos com bloqueadores beta, ao grupo II os que administravam IECA combinado com diuréticos, ao grupo III aqueles que estavam em terapia combinada com IECA, diuréticos e BEC e por último, ao grupo IV pertenciam os que administravam de forma combinada IECA, diuréticos e bloqueadores beta. Este estudo constatou que o grupo de controlo possuía os maiores níveis de percepção do sabor salgado e doce e assim inferiu que os anti-hipertensores alteram a percepção gustativa dos pacientes. Tendo verificado que o grupo com maior impacto negativo na percepção do sabor era o grupo III que combinava IECA, diuréticos e BEC (Suliburska, Duda, & Pupek-Musialik, 2012).

Castells et al. reportaram um caso no qual uma senhora de 48 anos após três semanas de ter iniciado a toma de eprosartan referiu sentir um sabor metálico. A cavidade oral estava normal e não foram encontradas outras causas médicas. Uma semana após a cessação da administração do fármaco o seu paladar retornou ao normal. Poucos dias depois retomou o medicamento e a sensação de sabor metálico reapareceu. Voltou a descontinua-lo e os sintomas desapareceram em dois dias. Neste caso o *re-challenge* foi positivo e a inexistência de outras doenças ou medicações concomitantes, permite concluir que o fármaco em causa foi responsável pela disgeusia (Castells et al., 2002).

Pugazhenthian, assim como Sadasivam & Jhaj, reportaram casos de disgeusia associados à toma de amlodipina 2.5 mg e 5 mg por dia, respetivamente. Em ambos os casos, a disgeusia cessou após a descontinuação da toma de amlodipina, contudo houve recorrência dos sintomas após a sua reintrodução, o que permitiu confirmar a relação causal entre a toma de amlodipina e o aparecimento de disgeusia (Pugazhenthian et al., 2014; Sadasivam & Jhaj, 2007).

A alteração na percepção do sabor é reversível na maioria dos casos e inclusive pode mesmo regredir com a continuação da medicação (Araujo et al., 2005).

### **3.2.5. Síndrome da Boca Ardente**

A síndrome da boca ardente é uma sensação subjetiva e dolorosa de queimadura descrita como sendo semelhante àquela provocada por um líquido quente a escaldar (Araujo et al., 2005; Brown, Krakow, Douglas & Choksi, 1997).

É uma condição cuja predisposição é maior em pacientes geriátricos, sobretudo mulheres no período peri ou pós-menopausa (Gurvits & Tan, 2013; Salort-Llorca et al., 2008). Acomete preferencialmente a língua, os lábios e o palato duro ou mole, sem que hajam alterações clinicamente detetáveis na região (Silvestre et al., 1997).

A sua etiologia é multifatorial. No seu desenvolvimento estão implicadas interações entre causas locais, como infeções orais, candidíase, hábitos parafuncionais, reações alérgicas e redução da função salivar; causas psicogénicas como a ansiedade, depressão e certas fobias; e causas sistémicas como desordens endócrinas, condições neurológicas, déficits nutricionais e fármacos (Gurvits & Tan, 2013; Salort-Llorca et al., 2008; Vellappally, 2016).

Na literatura, os casos descritos de síndrome da boca ardente induzidos por fármacos, estão maioritariamente associados a anti-hipertensores, particularmente com os que atuam no sistema da renina angiotensina. Dos IECA destacam-se o captopril, enalapril e lisinopril e dos ARA o eprosartan e o candersartan (Salort-Llorca et al., 2008).

Vários são os casos que relatam a síndrome da boca ardente como manifestação clínica induzida por anti-hipertensores, havendo mais casos reportados associados aos IECA comparativamente com os ARA (Boras, Brailo, & Juras, 2014; De Sousa Lopes et al., 2015; Salort-Llorca et al., 2008).

Vlasses et al. foram os primeiros a reportar três casos de síndrome da boca ardente associados a IECA. Eles descreveram dois casos associados ao captopril e um caso associado ao enalapril. Num dos casos descritos um paciente de 54 anos com hipertensão essencial, participou num estudo no qual foi medicado com enalapril 20 mg, duas vezes por dia. Após sete dias referiu sentir a língua e a boca como se tivessem sido “esqualdadas por café ou pizza”. É de salientar que o paciente não tomava nenhuma outra medicação e que o exame clínico da cavidade oral apenas revelou a existência de doença periodontal e alguma hiperemia. Só se verificou a regressão dos sintomas após a descontinuação da administração do enalapril, no entanto duas semanas depois o fármaco foi reintroduzido numa dose menor (20 mg por dia), contudo voltou a provocar uma sensação semelhante ao experienciado anteriormente pelo indivíduo. No final do estudo quando o paciente deixou de tomar enalapril, os sintomas desapareceram. Neste caso, a descontinuação e reintrodução do fármaco com reaparecimento da sintomatologia, assim como a ausência de desordens concomitantes e a ausência do uso de outros fármacos para além do enalapril

sugerem que a associação entre a síndrome da boca ardente e o enalapril foram causais (Vlasses, Rotmensch, Ferguson, & Sheaffer, 1982).

Num dos casos reportados por Brown et al. verificou-se o alívio dos sintomas após a substituição do enalapril por lisinopril, ambos pertencentes ao grupo dos IECA (Brown et al., 1997). Castells et al. descreveram um caso em que o eprosartan foi substituído por valsartan, ambos ARA em doses equivalentes e verificou-se o desaparecimento dos sintomas de sensação de queimadura. Casos há em que os sintomas cessam com a substituição do IECA por um ARA e outros em que os sintomas desaparecem mesmo com a continuação da administração do fármaco (Boras et al., 2014; De Sousa Lopes et al., 2015; Vlasses et al., 1982).

Arunkumar et al. constataram uma prevalência de 6% de sensação de queimadura entre os 603 participantes avaliados quanto à presença de sintomas orais induzidos por fármacos cardiovasculares, sendo que a maioria dos participantes (71.3%) estavam medicados com anti-hipertensores. Neste estudo constataram que 20% dos casos de sensação de boca ardente se deviam ao uso combinado de bloqueadores beta e diuréticos (Arunkumar et al., 2013).

Soares et al. a partir do seu estudo que tinha como objetivo identificar os fatores de risco para o aparecimento de síndrome da boca ardente, concluíram que os fármacos anti-hipertensores constituem fatores de risco para o aparecimento da síndrome da boca ardente (Soares, Chimenos-Küstner, Subirá-Pifarrè, Rodríguez de Rivera-Campillo, & López-López, 2005). Os resultados do estudo anterior vão de encontro aos resultados obtidos por Hakeberg et al. que identificou no seu estudo os fármacos anti-hipertensores como os de maior risco para o aparecimento de sintomas de boca ardente (Hakeberg, Berggren, Hägglin, & Ahlqvist, 1997). Também Tarkkila et al. mostrou que o consumo de anti-hipertensores aumenta significativamente o risco de aparecimento da síndrome da boca ardente (Tarkkila, Linna, Tiitinen, Lindqvist & Meurman, 2001).

Na tabela 6 encontram-se sistematizados os diversos efeitos adversos na cavidade oral induzidos por anti-hipertensores e os fármacos passíveis de desencadear estas manifestações, de acordo com a revisão bibliográfica efetuada.

Tabela 6- Manifestações na cavidade oral decorrentes da terapêutica anti-hipertensora

Manifestação oral	Classe	Sub-classe	Princípios ativos
<b>Xerostomia e Hipossalivação</b>	Diuréticos	Tiazídicos	Bendroflumetiazida
		Da ansa	Furosemida
	SRAA	IECA	Enalapril Lisinopril
	BEC	Di-hidropiridínicos Fenilquilaminas	Israpidina Verapamilo
	Depressores da atividade adrenérgica	Bloqueadores beta  Agonistas alfa 2 centrais	Metoprolol Atenolol Timolol Metildopa Clonidina
<b>Hiperplasia gengival</b>	BEC	Di-hidropiridínicos	Nifedipina Amlodipina
		Fenilquilaminas	Diltiazem Verapamil
<b>Reações liquenoides</b>	Diuréticos	Tiazídicos	Bendrofluometiazida
		da Ansa	Furosemida
	Modificadores do SRAA	IECA	Captopril Enalapril
	BEC	Di-hidropiridínicos	Amlodipina
	Depressores da atividade adrenérgica	Bloqueadores beta  Agonistas alfa 2 centrais	Atenolol Oxeprenolol Propanolol Metildopa
<b>Disgeusia</b>	Diuréticos	Poupadores de Potássio	Amilorida
	Modificadores do SRAA	IECA	Captopril Enalapril Lisinopril
		ARA	Eprosartan
	BEC	Di-hidropiridínicos	Nifedipina Amlodipina
		Fenilquilaminas	Diltiazem Verapamil
	Depressores da atividade adrenérgica	Bloqueadores beta	Betaxolol
<b>Síndrome da Boca Ardente</b>	Modificadores do SRAA	IECA	Captopril Enalapril Lisinopril
		ARA	Eprosartan Candesartan

## **IV. CONCLUSÃO**

A HTA é a condição mais comumente diagnosticada a nível mundial e está associada ao aumento do risco cardiovascular e da mortalidade. Deste modo, assume especial importância por tratar-se de um problema de saúde pública modificável.

A melhoria da acessibilidade aos cuidados de saúde faz com que os profissionais de saúde tentam um papel fundamental no diagnóstico desta condição. Como tal o médico dentista tem uma oportunidade única para despiste de pacientes com HTA não controlada. A medicina dentária pode assim contribuir de forma ativa no diagnóstico da HTA, através de medições nas diferentes consultas, para além de permitir a monitorização regular da pressão arterial a longo prazo.

Atualmente ainda existe uma grande percentagem de indivíduos que não têm a doença controlada. Todos os pacientes com pressão arterial elevada devem ser reencaminhados, especialmente aqueles que não estão a ser seguidos por nenhum especialista.

Devido à elevada prevalência da hipertensão e ao crescente uso de anti-hipertensores, os médicos dentistas devem estar cientes quanto aos possíveis efeitos adversos que podem afetar qualquer local do organismo, com as estruturas da cavidade oral a serem frequentemente acometidas.

A importância das reações orais induzidas por fármacos é muitas vezes subestimada devido a estas simularem manifestações orais de patologias locais ou sistémicas comuns. Se um paciente está a fazer determinado regime farmacológico e desenvolve determinada condição oral, o diagnóstico diferencial deve incluir a possibilidade de se tratar de uma manifestação induzida por certo fármaco de modo a prevenir intervenções terapêuticas inadequadas.

Para identificar o fármaco causador de uma manifestação oral adversa deve realizar-se uma história clínica minuciosa que inclua o histórico farmacológico do paciente tendo o cuidado de registar a dose e o modo de administração. No entanto o diagnóstico definitivo que permite descobrir o fármaco implicado, consiste na interrupção do tratamento com posterior retoma da medicação, o que pode estar contra-indicado não

só pelos riscos que envolve nas situações graves, mas também pelos problemas de ordem ética que levanta.

O mesmo fármaco pode provocar diferentes efeitos adversos ou o mesmo efeito com diferentes graus de gravidade, o que depende de fatores relacionados com as características do medicamento, nomeadamente a via de administração, a duração do tratamento e a dose administrada, mas também está dependente das características idiossincráticas do doente, da faixa etária, sexo e determinantes genéticos relacionados com o metabolismo.

As manifestações na cavidade oral induzidas por anti-hipertensores são variadas e podem afetar a qualidade de vida do indivíduo na medida em que implicam situações de dor e de desconforto.

O conhecimento das possíveis manifestações orais dos anti-hipertensores e sobretudo das mais comuns permite aos profissionais reencaminharem o paciente para o médico assistente ou para um cardiologista.

A literatura destaca a xerostomia, hiperplasia gengival, reações liquenoides, disgeusia e síndrome da boca ardente como as repercussões mais significativas dos anti-hipertensores na cavidade oral. Contudo, a qualidade da evidência disponível acerca das manifestações orais induzidas por estes fármacos é variável. Muitas vezes é apresentada com base em estudos retrospectivos, casos clínicos individuais e em séries, estudos nos quais os participantes já apresentam a manifestação oral no momento da avaliação clínica, estudos conduzidos em hospitais ou em universidades maioritariamente com populações geriátricas, e poucos são os estudos realizados com grupos de estudo e controlo apropriados. A associação entre o fármaco e a manifestação oral é maioritariamente estabelecida com base no seu desaparecimento após a descontinuação do fármaco, sendo poucas as manifestações induzidas pelos agentes anti-hipertensores que foram verificadas através da reintrodução do fármaco. Todos estes condicionantes dificultam a determinação da real relação causal entre o fármaco e o efeito adverso na cavidade oral.

Os médicos dentistas devem também estar mais sensibilizados para a real importância de notificar as reações adversas ao Infarmed, sempre que estas sejam detetadas ou haja suspeita de RAM, situação para a qual estão ainda pouco alertados.



Os efeitos adversos de fármacos devem constituir uma preocupação crescente para esta classe de profissionais de saúde, os quais devem, constantemente, atualizar o seu conhecimento acerca da farmacoterapia de modo a aumentar o grau de precisão do seu diagnóstico. Neste contexto devem ser capazes de identificar as manifestações orais causadas por anti-hipertensores, pretendendo esta dissertação contribuir para a sistematização dos efeitos adversos na cavidade oral mais frequentes induzidos por anti-hipertensores.



## V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ackerman, B. H., & Kasbekar, N. (1997). Disturbances of taste and smell induced by drugs. *Pharmacotherapy*, 17(3), 482–496. <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1997.tb03058.x>
- Araujo, M., Grégio, A., Azevedo, L., Machado, M., Mattioli, T., & Castro, L. (2005). Reações adversas medicamentosas de interesse odontológico. *Revista Odontológica de Araçatuba*, 26(2), 28–33.
- Arunkumar, S., Kalappanavar, A. N., Annigeri, R. G., & K, S. G. (2013). Adverse Oral Manifestations of Cardiovascular Drugs. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 7(5), 64–71. Disponível em [www.iosrjournals.org](http://www.iosrjournals.org)
- Atkinson, J. C., Shiroky, J. B., Macynski, A., & Fox, P. C. (1989). Effects of Furosemide on the Oral Cavity. *Gerodontology*, 8(1), 23–26. <https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.1989.tb00398.x>
- Bandal, V., Ashwinirani, S. R., Nayak, A., Malik, N., Sande, A., & Suresh, K. V. (2015). Analysis of Association of Systemic Drugs in Oral Lichen Planus Lesions. *American Journal of Drug Delivery and Therapeutics*.
- Bermejo-Fenoll, A., Sánchez-Siles, M., López-Jornet, P., Camacho-Alonso, F., & Salazar-Sánchez, N. (2010). A retrospective clinicopathological study of 550 patients with oral lichen planus in south-eastern Spain. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 39(6), 491–496. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2010.00894.x>
- Bolívar, J. J. (2013). Essential hypertension: an approach to its etiology and neurogenic pathophysiology. *International Journal of Hypertension*. <https://doi.org/10.1155/2013/547809>
- Bondon-Guitton, E., Bagheri, H., & Montastruc, J.-L. (2012). Drug-induced gingival overgrowth: a study in the French Pharmacovigilance Database. *Journal of Clinical Periodontology*, 39, 513–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2012.01878.x>
- Boras, V., Brailo, V., & Juras, D. V. (2014). Ramipril Induced Burning Mouth Symptoms. *Annual Research & Review in Biology*, 4(24), 3945–3948. <https://doi.org/10.9734/ARRB/2014/10308>

- Boras, V. V., Andabak-Rogulj, A., Brailo, V., Šimunković, S. K., Gabrić, D., & Vrdoljak, D. V. (2015). Adverse Drug Reactions in the Oral Cavity. *Acta Clin Croat*, 54, 208–215.
- Brown, R. S., Krakow, A. M., Douglas, T., & Choksi, S. K. (1997). “Scalded mouth syndrome” caused by angiotensin converting enzyme inhibitors: two case reports. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 83(6), 665–667. [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S1079-2104\(97\)90316-4](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S1079-2104(97)90316-4)
- Brunet, L., Miranda, J., Farré, M., Berini, L., & Mendieta, C. (1996). Gingival Enlargement Induced by Drugs. *Drug Safety*, 15(3), 219–231. <https://doi.org/10.2165/00002018-199615030-00007>
- Castells, X., Rodoreda, I., Pedrós, C., Cereza, G., & Laporte, J.-R. (2002). Drug points: Dysgeusia and burning mouth syndrome by eprosartan. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 325(7375), 1277. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7375.1277>
- Chobanian, A. V, Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo, J. L., ... National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. *Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension (Dallas, Tex. : 1979) (Vol. 42)*. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2>
- Chobanian, A. V, Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo, J. L., ... Roccella, E. J. (2003). Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 42(6), 1206–1252. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2>
- Committee on Public Health Priorities to Reduce and Control Hypertension in the U.S. Population. (2010). *A Population-Based Policy and Systems Change Approach to Prevent and Control Hypertension. National Academies Press*. Washington, D.C.: National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/12819>
- De Sousa Lopes, M., De Moraes Netto, F., Neto, J., Pacheco, J., Chaves, H., Bezerra, M., & Pereira, K. (2015). Burning Mouth Syndrome Secondary to Antihypertensive Drug Use: Clinical Case Report. *Oral and Maxillofacial Pathology*, 120(2), e58–

- e59. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2015.02.246>
- Direção-Geral da Saúde. Hipertensão Arterial: definição e classificação. (2013a). Norma nº 020/201,1 atualizada em 19/03/2013. Obtido Abril 06, 2017, <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0202011-de-28092011-atualizada-a-19032013-jpg.aspx>
- Direção-Geral da Saúde (DGS). Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial. (2013b). Norma 026/2011, atualizada em 19/03/2013. Obtido Abril 06, 2017, em <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0262011-de-29092011-atualizada-a-19032013.aspx>
- Do Canto, A. M., Müller, H., De Freitas, R. R., & Da Silva Santos, P. S. (2010). Líquen plano oral (LPO): Diagnóstico clínico e complementar. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 85(5), 669–675. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962010000500010>
- Do Prado, R.F., Marocchio, L.S., Felipini, R.C. (2009). Oral lichen planus versus oral lichenoid reaction: Difficulties in the diagnosis. *Indian Journal of Dental Research*, 20(3), 361-364. doi:10.4103/0970-9290.57375
- Edwards, I. R., & Aronson, J. K. (2000). Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*, 356(9237), 1255–1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9)
- Erken, E. (2016). Amlodipine and gingival hyperplasia; case report with review of the literature. *Acta Medica Mediterranea*, 32(5), 1605–1608. <https://doi.org/10.19193/0393-6384>
- Ettehad, D., Emdin, C. A., Kiran, A., Anderson, S. G., Callender, T., Emberson, J., ... Rahimi, K. (2016). Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 387(10022), 957–967. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
- Femiano, F., Lanza, A., Buonaiuto, C., Gombos, F., Rullo, R., Festa, V., & Cirillo, N. (2008). Oral manifestations of adverse drug reactions: guidelines. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 22(6), 681–691. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02637.x>
- Ferreira, R., Neves, R., Rodrigues, V., Nogueira, P., Silva, A., & Rosa, M. (2013).

- Doenças cérebro-cardiovasculares em números Portugal. *DGS*, 12-14-55. <https://doi.org/ISSN: 2183-0681>
- Firth, N. A., & Reade, P. C. (1989). Angiotensin-converting enzyme inhibitors implicated in oral mucosal lichenoid reactions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 67(1), 41–44.
- Flaa, A., Rostrup, M., & Kjedsen, S. (2012). Sympathoadrenal Reactivity to Stress as a predictor of cardiovascular Risk Factors. *Journal of Hypertension*, 16(2), 13–18.
- Foëx, P., & Sear, J. (2004). Hypertension: pathophysiology and treatment: Table 1. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 4(3), 71–75. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkh020>
- Furtado, C. (2013). *Medicamentos do Aparelho Cardiovascular: Uma análise dos padrões de utilização e despesa em Portugal Continental entre 2000 e 2011*. INFARMED.
- García, S. A. S., Botello, N. R. R., & Rivera, D. Q. (2015). Enalapril-induced lichenoid reaction. Clinical case report. *Revista Odontológica Mexicana*, 19(1), 51–56.
- Guggenheimer, J. (2002). Oral manifestations of drug therapy. *Dental Clinics of North America*, 46(4), 857–868. [https://doi.org/10.1016/S0011-8532\(02\)00024-1](https://doi.org/10.1016/S0011-8532(02)00024-1)
- Gümrü, B. (2013). A retrospective study of 370 patients with oral lichen planus in Turkey. *Medicina Oral Patología Oral Y Cirugia Bucal*, 18(3), e427–e432. <https://doi.org/10.4317/medoral.18356>
- Gurvits, G. E., & Tan, A. (2013). Burning mouth syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 19(5), 665–672. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i5.665>
- Habbab, K., Moles, D., & Porter, S. (2010). Potential oral manifestations of cardiovascular drugs. *Oral Diseases*, 16(8), 769–773. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2010.01686.x>
- Hakeberg, M., Berggren, U., Hägglin, C., & Ahlqwist, M. (1997). Reported burning mouth symptoms among middle-aged and elderly women. *European Journal of Oral Sciences*, 105(6), 539–543. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1997.tb00214.x>
- Heilpern, K. (2008). Pathophysiology of Hypertension. *Annals of Emergency Medicine*,

- 51(3, Supplement 1), S5–S6. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-01812-6>
- Herdeiro, M. T., Ferreira, M., Ribeiro-Vaz, I., Junqueira Polónia, J., & Costa-Pereira, A. (2012). O sistema Português de Farmacovigilância. *Acta Medica Portuguesa*, 25(4), 241–249. <https://doi.org/10.20344/amp.67>
- Herman, W. W., Konzelman, J. L., & Prisant, M. (2004). New national guidelines on hypertension. A summary for dentistry. *The Journal of American Dental Association*, 135, 576–584.
- Hogan, J., & Radhakrishnan, J. (2012). The Assessment and Importance of Hypertension in the Dental Setting. *Dental Clinics of North America*, 56(4), 731–745. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2012.07.003>
- Hopcraft, M., & Tan, C. (2010). Xerostomia: an update for clinicians. *Australian Dental Journal*, 55(3), 238–244. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2010.01229.x>
- INFARMED. (2011). Estatística do Medicamento. Disponível em <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1229727/Estatística+do+Medicamento+2011/9dc57a6b-649b-4329-9048-28ac2d1e25c4?version=1.1>
- INFARMED. (2014). Estatística do Medicamento. Disponível em <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1229727/Estatística+do+medicamento+2014/988074f4-4f89-4a7c-9055-844cb88e93fd?version=1.1>
- INFARMED. (2017). Farmacovigilância. Obtido Junho 07, 2017, em <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>
- INFARMED. (2016). Prontuário Terapêutico On-line 2016. Aparelho Cardiovascular-Anti-Hipertensores. Obtido Abril 06, 2017, em <http://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>
- James, P., Oparil, S., Carter, B., Cushman, W., Dennison-Himmelfarb, C., Handler, J., ... Ortiz, E. (2014). Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. *Jama*, 311(5), 507–520. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.284427>
- Jayakaran, T. G. (2014). The effect of drugs in the oral cavity - A review. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(2), 89–96. Disponível em <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0->

84898826796&partnerID=tZOtx3y1

- Johnson, C., Trudeau, L., Bacon, S.L., Padwal, R., Webster, N., Campbell, N. (2015). The science of salt: a systematic review of clinical salt studies 2013 to 2014. *Journal of Clinical Hypertension*, 17(5), 401-411. doi:10.1111/jch.12529
- Kaplan, N. M. (1996). Primary Hypertension. From Pathophysiology to Prevention. *Archives of Internal Medicine*, 156(17), 1919-1920. doi:10.1001/archinte.1996.00440160019004
- Khatib, O., & El-Guindy, M. (2005). *Clinical Guidelines for the Management of Hypertension*. Cairo, Egipto.
- Kumar, P., Mastan, K., Chowdhary, R., Shanmugam, K. (2012). Oral manifestations in hypertensive patients: A clinical study. *Journal of Oral Maxillofacial Pathology*, 16, 215-222.
- Lauritano, D., Arrica, M., Lucchese, A., Valente, M., Pannone, G., Lajolo, C., ... Petruzzi, M. (2016). Oral lichen planus clinical characteristics in Italian patients: a retrospective analysis. *Head & Face Medicine*, 12(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s13005-016-0115-z>
- Livada, R., & Shiloah, J. (2014). Calcium channel blocker-induced gingival enlargement. *Journal of Human Hypertension*, 28(1), 10–14. <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.47>
- Macedo, M. E. de, Lima, M. J., Silva, A. O., Alcântara, P., Ramalhinho, V., & Carmona, J. (2007). Prevalência, conhecimento, tratamento e controlo da hipertensão em Portugal. *Revista Portuguesa De Cardiologia*, 26(1), 21–39. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2014.0105>
- Madi, M., Shetty, S. R., Babu, S. G., & Achalli, S. (2015). Amlodipine-induced Gingival Hyperplasia - A Case Report and Review. *The West Indian Medical Journal*, 64(3), 279–282. <https://doi.org/10.7727/wimj.2014.089>
- Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redón, J., Zanchetti, A., Böhm, M., ... Zannad, F. (2013). 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 31, 1281–1357. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh1151>



- Mangrella, M., Motola, G., Russo, F., Mazzeo, F., Giassa, T., Falcone, G., ... D'Alessio, O. (1998). Hospital intensive monitoring of adverse reactions of ACE inhibitors. *Minerva Medica*, 89(4), 91–97. Disponível em [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9676174](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9676174)
- Matavelli, I., Judice, E., Matavelli, R., Hunger, M., & Martelli, A. (2014). Hipertensão Arterial Sistêmica e a Prática Regular de Exercícios Físicos como Forma de Controle: Revisão de Literatura. *Revista Brasileira de Ciências Da Saúde*, 18(4), 359–366. <https://doi.org/10.4034/RBCS.2014.18.04.12>
- Muzyka, B. C., & Glick, M. (1997). The Hypertensive Dental Patient. *The Journal of the American Dental Association*, 128(8), 1109–1120. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1997.0368>
- Nagaraj, E., Eswar, P., & Kaur, R. P. (2013). Etiogenic study on oral lichenoid reactions among Tamil Nadu population: a prospective cohort study. *Indian Journal of Dental Research : Official Publication of Indian Society for Dental Research*, 24(3), 309–315. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.117992>
- Naik, B. S., Shetty, N., & Maben, E. V. S. (2010). Drug-induced taste disorders. *European Journal of Internal Medicine*, 21(3), 240–243. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2010.01.017>
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). (2017). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet (London, England)*, 389(16), 37–55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31919-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5)
- Nederfors, T., Nauntofte, B., & Twetman, S. (2004). Effects of furosemide and bendroflumethiazide on saliva flow rate and composition. *Archives of Oral Biology*, 49(7), 507–513. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2004.01.007>
- Nobre, F. (2010). VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 95(1), 1–51. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010001700001>
- Nonzee, V., Manopatanakul, S., & Khovidhunkit, S.-O. P. (2012). Xerostomia, hyposalivation and oral microbiota in patients using antihypertensive medications. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 95(1), 96–104.

- Observatório Nacional da Diabetes, Portugal. (2011). Diabetes: Factos e Números 2010.
- Plemons, J. M., Al-Hashimi, I., & Marek, C. L. (2014). Managing xerostomia and salivary gland hypofunction. *The Journal of the American Dental Association*, 145(8), 867–873. <https://doi.org/10.14219/jada.2014.44>
- Polonia, J., Martins, L., Pinto, F., & Nazare, J. (2014). Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal. *Journal of Hypertension*, 32(6), 1211–1221. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000162>
- Popescu, S. M., Scricciu, M., Mercut, V., Tuculina, M., & Dascalu, I. (2013). Hypertensive Patients and Their Management in Dentistry. *ISRN Hypertension*, 2013, 1–8. <https://doi.org/10.5402/2013/410740>
- Prasanthi, B., Kannan, N., & Patil, R. (2014). Effect of Diuretics on Salivary Flow, Composition and Oral Health Status: A Clinico-biochemical Study. *Annals of Medical and Health Sciences Research*, 4(4), 549–553. <https://doi.org/10.4103/2141-9248.139311> [AMHSR-4-549 [pii]]
- Pugazhenthian, T., Singh, H., Kumar, P., & Hariharan, B. (2014). Is Dysgeusia Going to be a Rare or a Common Side-effect of Amlodipine? *Annals of Medical and Health Sciences Research*, 4(Suppl 1), S43–S44. <http://doi.org/10.4103/2141-9248.131714>
- Roerecke, M., Kaczorowski, J., Tobe, S. ., Gmel, G., Hasan, O. S. ., & Rehm, J. (2017). The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of trial data. *Lancet Public Health*, 2(2), e108–e120. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(17\)30003-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(17)30003-8)
- Sadasivam, B., & Jhaj, R. (2007). Dysgeusia with amlodipine - A case report [6]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 63(2), 253. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02727.x>
- Saklayen, M. G., & Deshpande, N. V. (2016). Timeline of History of Hypertension Treatment. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 3(3). <https://doi.org/10.3389/fcvm.2016.00003>
- Salort-Llorca, C., Mínguez-Serra, M. P., & Silvestre, F. J. (2008). Drug-induced burning mouth syndrome: a new etiological diagnosis. *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal*, 13(3), E167-170. Disponível em

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18305436>
- Sanjuliani, A. F. (2002). Fisiopatologia da hipertensão arterial: conceitos teóricos úteis para a prática clínica. *Revista Da SOCERJ*, 15(4), 210–218. Disponível em [http://www.rbconline.org.br/wp-content/uploads/a2002\\_v15\\_n04\\_art02.pdf](http://www.rbconline.org.br/wp-content/uploads/a2002_v15_n04_art02.pdf)
- Sanz, M. (2012). Current Use of Calcium Channel Blockers (CCBs) is Associated with an Increased Risk of Gingival Hyperplasia. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 12(3), 147–148. [https://doi.org/10.1016/S1532-3382\(12\)70028-3](https://doi.org/10.1016/S1532-3382(12)70028-3)
- Sarafidis, P. A., Georgianos, P. I., & Lasaridis, A. N. (2010). Diuretics in clinical practice. Part I: mechanisms of action, pharmacological effects and clinical indications of diuretic compounds. *Expert Opinion on Drug Safety*, 9(2), 243–257. <https://doi.org/10.1517/14740330903499240>
- Scully, C., & Bagan, J.-V. (2004). Adverse drug reactions in the orofacial region. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 15(4), 221–239. <https://doi.org/10.1177/154411130401500405>
- Semlitsch, T., Jeitler, K., Berghold, A., Horvath, K., Posch, N., Poggenburg, S., Siebenhofer, A. (2016). Long-term effects of weight-reducing diets in people with hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2016*, Issue 3. Art. No.: CD008274. doi: 10.1002/14651858.CD008274.pub3.
- Seymour, R. A., Thomason, J. M., & Ellis, J. (1996). The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *Journal of Clinical Periodontology*, 23(3), 165–175. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1996.tb02072.x>
- Shinkai, R. S., Hatch, J. P., Schmidt, C. B., & Sartori, E. A. (2006). Exposure to the oral side effects of medication in a community-based sample. *Special Care in Dentistry*, 26(3), 116–120. <https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.2006.tb01434.x>
- Silvestre, F.J., Serrano, C. (1997). Burning mouth syndrome: concepts review and update. *Med Oral*, 2(1), 30-38.
- Soares, M. S. M., Chimenos-Küstner, E., Subirá-Pifarrè, C., Rodríguez de Rivera-Campillo, M. E., & López-López, J. (2005). Association of burning mouth syndrome with xerostomia and medicines. *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal*, 10(4), 301–308. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16056186>

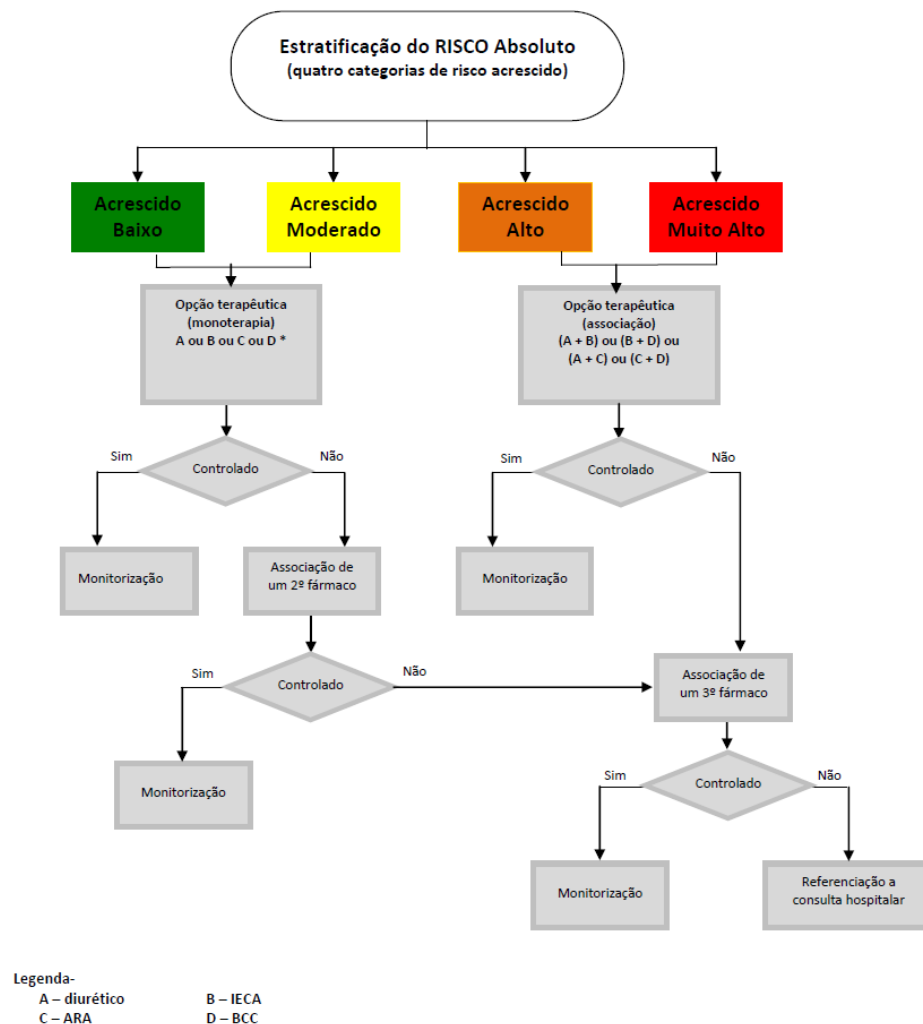
- Suliburska, J., Duda, G., & Pupek-Musialik, D. (2012). The influence of hypotensive drugs on the taste sensitivity in patients with primary hypertension. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 69(1), 121–127.
- Tarkkila, L., Linna, M., Tiitinen, A., Lindqvist, C., & Meurman, J. H. (2001). Oral symptoms at menopause - The role of hormone replacement therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 92(3), 276–280. <https://doi.org/10.1067/moe.2001.117452>
- Torpet, L. A., Kragelund, C., Reibel, J., & Nauntofte, B. (2004). Oral Adverse Drug Reactions to Cardiovascular Drugs. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 15(1), 28–46. <https://doi.org/10.1177/154411130401500104>
- Tsuruoka, S., Wakaumi, M., Ioka, T., Yamamoto, H., Ando, H., Sugimoto, K., & Fujimura, A. (2005). Angiotensin II receptor blocker-induces blunted taste sensitivity: Comparison of candesartan and valsartan. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 60(2), 204–207. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02394.x>
- Vellappally, S. (2016). Burning Mouth Syndrome : A Review of the Etiopathologic Factors and Management. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 17(4), 1–6. <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.2984.2804>
- Vikrant, S., & Tiwari, S. (2001). Essential Hypertension – Pathogenesis and Pathophysiology. *Indian Academy of Clinical Medicine*, 2(3), 140–161.
- Vlasses, P. H., Rotmensch, H. H., Ferguson, R. K., & Sheaffer, S. L. (1982). “Scalded mouth” caused by angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *British Medical Journal*, 284(6330), 1672–1673. <https://doi.org/10.1136/bmj.284.6330.1672>
- Weber, M., Schiffrin, E., White, W., Mann, S., Lindholm, L., Kenerson, J., ... Harrap, S. (2014). Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community. A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*, 16(1), 14–26. <https://doi.org/10.1111/jch.12237>
- Whelton, S. P., Chin, A., Xin, X., & He, J. (2002). Effect of aerobic exercise on blood pressure: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Annals of Internal Medicine*, 136(7), 493–503. <https://doi.org/200204020-00006> [pii]

- Wolff, A., Joshi, R. K., Ekström, J., Aframian, D., Pedersen, A. M. L., Proctor, G., ... Dawes, C. (2017). A Guide to Medications Inducing Salivary Gland Dysfunction, Xerostomia, and Subjective Sialorrhea: A Systematic Review Sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Drugs in R and D*, 17, 1–28. <https://doi.org/10.1007/s40268-016-0153-9>
- World Health Organization (WHO). (1972). *Internacional drugmonitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting*. Genebra, Suíça.
- World Health Organization (WHO). (2002). *The Importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of medicinal products*. WHO. Genebra, Suíça. <https://doi.org/10.1002/0470853093>
- World Health Organization (WHO). (2013a). *A Global Brief on Hypertension. A global brief on hypertension*. Suíça. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4815.882-a>
- World Health Organization (WHO). (2013b). *High blood pressure - Country experiences and effective interventions utilized across the European Region*. WHO. Copenhaga, Dinamarca.
- World Health Organization (WHO). (2016). *World Health Statistics*. Suíça. Disponível em [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/en/](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/en/)
- Ying Joanna, N. D., & Thomson, W. M. (2015). Dry mouth - An overview. *Singapore Dental Journal*, 36, 12–17. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.sdj.2014.12.001>



## VI. ANEXOS

Anexo I- Organigrama de decisão clínica (DGS, 2013b).



\* Em alguns indivíduos poderá estar preconizado inicialmente a alteração do estilo de vida e a introdução de monoterapia no caso de falência da abordagem não farmacológica.

Anexo II- Ficha de notificação de suspeita de reações adversas a medicamentos para profissionais de saúde (adaptado de INFARMED, 2017).

GOVERNO DE PORTUGAL MINISTÉRIO DA SAÚDE		SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA Notificação de Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos Profissionais de Saúde		infarmed Autoridade Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde, I.P.	
Notifique sempre que suspeitar de uma reação adversa				CONFIDENCIAL	
<b>A. Reação adversa a medicamento (RAM)</b>					
Descrição	Data início <sup>1</sup>	Data fim	Duração RAM se < 1 dia		
	__/__/__	__/__/__	h min		
	__/__/__	__/__/__	h min		
	__/__/__	__/__/__	h min		
	__/__/__	__/__/__	h min		
Considera a reação adversa (ou o caso, se mais do que uma reação) <sup>2</sup> grave? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Se sim, porque considera grave? <input type="checkbox"/> Resultou em morte __/__/__ <input type="checkbox"/> Resultou em incapacidade significativa (especifique em F.) <input type="checkbox"/> Colocou a vida em risco <input type="checkbox"/> Causou anomalias congénitas <input type="checkbox"/> Motivou ou prolongou internamento <input type="checkbox"/> Outra <sup>3</sup> (especifique em F.)					
Tratamento da reação adversa:					
<b>B. Medicamento(s) suspeito(s)</b>					
Nome de marca	Lote	Dose diária	Via adm.	Indicação terapêutica	Data início Data fim
#1					
#2					
O medicamento foi suspenso devido à reação <input type="checkbox"/> A reação melhorou após suspensão <input type="checkbox"/> Ou manteve-se <input type="checkbox"/> Houve redução da posologia (especifique em F.) <input type="checkbox"/> Suspeita de interação <sup>4</sup> entre medicamentos (especificar em F.) <input type="checkbox"/> O mesmo fármaco foi reintroduzido <input type="checkbox"/> Ocorreu reação adversa idêntica quando da reintrodução <input type="checkbox"/> São conhecidas reações anteriores ao mesmo fármaco <input type="checkbox"/> São conhecidas reações anteriores a outros fármacos <input type="checkbox"/>					
Considera a relação casual: <input type="checkbox"/> Definitiva (certa) <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Improvável					
<b>C. Medicamentos concomitantes, incluindo automedicação (e outro tipo de produtos)</b>					
Nome de marca	Dose diária	Via adm.	Indicação terapêutica	Data início	Data fim
#3					
#4					
#5					
#6					
#7					
<b>D. Doente</b>					
Iniciais do nome <input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Masculino Peso __ Kg Altura __ cm Data de nascimento __/__/__ Ou idade à data da ocorrência da(s) RAM(s) ____					
Como evoluiu o doente em relação à(s) RAM(s)?					
<input type="checkbox"/> Cura <input type="checkbox"/> Em recuperação <input type="checkbox"/> Persiste sem recuperação <input type="checkbox"/> Morte sem relação com a reação <input type="checkbox"/> Cura com sequelas <input type="checkbox"/> Desconhecida <input type="checkbox"/> Morte com possível relação com a reação					
<b>E. Profissional de saúde</b>					
Nome					
Profissão Especialidade					
Local de trabalho					
Contactos <input type="checkbox"/> Telefone/Telemóvel <input type="checkbox"/> e-mail					
Data __/__/__ Assinatura					

M-PV-001/09

v.s.f.f